



Europäisches Patentamt  
European Patent Office  
Office européen des brevets



Publication number : **0 443 983 A1**

(12)

## EUROPEAN PATENT APPLICATION

(21) Application number : **91810098.3**

(22) Date of filing : **12.02.91**

(51) Int. Cl.<sup>5</sup> : **C07D 257/04, C07C 233/47,  
C07C 231/00, C07D 233/64,  
A61K 31/41, A61K 31/195**

(30) Priority : **19.02.90 CH 518/90  
05.07.90 CH 2234/90**

(43) Date of publication of application :  
**28.08.91 Bulletin 91/35**

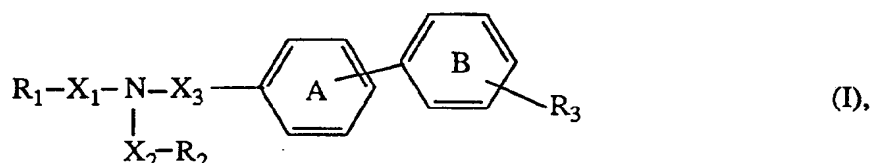
(84) Designated Contracting States :  
**AT BE CH DE DK ES FR GB GR IT LI LU NL SE**

(71) Applicant : **CIBA-GEIGY AG  
Klybeckstrasse 141  
CH-4002 Basel (CH)**

(72) Inventor : **Bühlmayer, Peter, Dr.  
Hangstrasse 18  
CH-4144 Arlesheim (CH)  
Inventor : Ostermayer, Franz, Dr.  
Am Hang 5  
CH-4125 Riehen (CH)  
Inventor : Schmidlin, Tibur, Dr.  
Friedensgasse 36  
CH-4056 Basel (CH)**

(54) **Acyl compounds.**

(57) Verbindungen der Formel

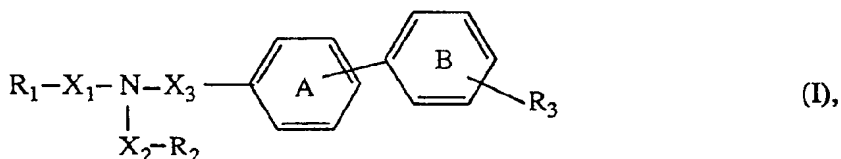


worin  $R_1$  einen gegebenenfalls durch Halogen oder Hydroxy substituierten aliphatischen Kohlenwasserstoffrest oder einen cycloaliphatischen oder araliphatischen Kohlenwasserstoffrest bedeutet;  $X_1$  für CO,  $SO_2$  oder  $-O-C(=O)-$ , wobei das Kohlenstoffatom der Carbonylgruppe an das in der Formel I eingezeichnete Stickstoffatom gebunden ist, steht;  $X_2$  einen gegebenenfalls durch Hydroxy, Carboxy, Amino, Guanidino, einen cycloaliphatischen oder aromatischen Rest substituierten zweiwertigen aliphatischen Kohlenwasserstoffrest oder einen zweiwertigen cycloaliphatischen Kohlenwasserstoffrest bedeutet, wobei ein Kohlenstoffatom des aliphatischen Kohlenwasserstoffrestes zusätzlich durch einen zweiwertigen aliphatischen Kohlenwasserstoffrest überbrückt sein kann;  $R_2$  gegebenenfalls verestertes oder amidiertes Carboxy, gegebenenfalls substituiertes Amino, gegebenenfalls acetalisiertes Formyl, 1H-Tetrazol-5-yl, Pyridyl, gegebenenfalls verethertes Hydroxy,  $S(O)_m-R$ , wobei m für 0, 1 oder 2 steht und R Wasserstoff oder einen aliphatischen Kohlenwasserstoffrest bedeutet, Alkanoyl, gegebenenfalls N-substituiertes Sulfamoyl oder  $PO_nH_2$  bedeutet, wobei n für 2 oder 3 steht;  $X_3$  einen zweiwertigen aliphatischen Kohlenwasserstoffrest bedeutet;  $R_3$  Carboxy, 5-Tetrazolyl,  $SO_3H$ ,  $PO_2H_2$ ,  $PO_3H_2$  oder Halogenalkylsulfamoyl ist; und die Ringe A und B unabhängig voneinander gegebenenfalls substituiert sind; in freier Form oder in Salzform, sind in an sich bekannter Weise herstellbar und können beispielsweise als Arzneimittelwirkstoffe verwendet werden.

EP 0 443 983 A1

## ACYLVERBINDUNGEN

Die Erfindung betrifft Verbindungen der Formel



10 worin  $R_1$  einen gegebenenfalls durch Halogen oder Hydroxy substituierten aliphatischen Kohlenwasserstoffrest oder einen cycloaliphatischen oder araliphatischen Kohlenwasserstoffrest bedeutet;  $X_1$  für CO,  $SO_2$  oder  $-O-C(=O)-$ , wobei das Kohlenstoffatom der Carbonylgruppe an das in der Formel I eingezeichnete Stickstoffatom gebunden ist, steht;  $X_2$  einen gegebenenfalls durch Hydroxy, Carboxy, Amino, Guanidino, einen cycloaliphatischen oder aromatischen Rest substituierten zweiwertigen aliphatischen Kohlenwasserstoffrest oder einen  
15 zweiwertigen cycloaliphatischen Kohlenwasserstoffrest bedeutet, wobei ein Kohlenstoffatom des aliphatischen Kohlenwasserstoffrestes zusätzlich durch einen zweiwertigen aliphatischen Kohlenwasserstoffrest überbrückt sein kann;  $R_2$  gegebenenfalls verestertes oder amidiertes Carboxy, gegebenenfalls substituiertes Amino, gegebenenfalls acetalisiertes Formyl, 1H-Tetrazol-5-yl, Pyridyl, gegebenenfalls verethertes Hydroxy,  $S(O)_m-R$ , wobei m für 0, oder 2 steht und R Wasserstoff oder einen aliphatischen Kohlenwasserstoffrest bedeutet, Alkano-  
20 nyl, gegebenenfalls N-substituiertes Sulfamoyl oder  $PO_nH_2$  bedeutet, wobei n für 2 oder 3 steht;  $X_3$  einen zweiwertigen aliphatischen Kohlenwasserstoffrest bedeutet;  $R_3$  Carboxy, 5-Tetrazolyl,  $SO_3H$ ,  $PO_2H_2$ ,  $PO_3H_2$  oder Halogenalkylsulfamoyl ist; und die Ringe A und B unabhängig voneinander gegebenenfalls substituiert sind; in freier Form oder in Salzform, ein Verfahren zur Herstellung dieser Verbindungen, die Verwendung dieser  
25 Verbindungen und pharmazeutische Präparate, enthaltend eine solche Verbindung I in freier Form oder in Form eines pharmazeutisch verwendbaren Salzes.

Die Verbindungen I können als, insbesondere pharmazeutisch verwendbare, Salze vorliegen. Weisen die Verbindungen I z. B. mindestens ein basisches Zentrum auf, können sie Säureadditionssalze bilden. Diese werden beispielsweise mit starken anorganischen Säuren, wie Mineralsäuren, z.B. Schwefelsäure, einer Phosphorsäure oder einer Halogenwasserstoffsäure, mit starken organischen Carbonsäuren, wie gegebenenfalls, z.B. durch Halogen, substituierten  $C_1$ - $C_4$ -Alkancarbonsäuren, z.B. Essigsäure, wie gegebenenfalls ungesättigten Dicarbonsäuren, z.B. Oxal-, Malon-, Bernstein-, Malein-, Fumar-, Phthal- oder Terephthalsäure, wie Hydroxycarbonsäuren, z.B. Ascorbin-, Glykol-, Milch-, Äpfel-, Wein- oder Zitronensäure, wie Aminosäuren, z.B. Asparagin- oder Glutaminsäure, oder wie Benzoesäure, oder mit organischen Sulfonsäuren, wie gegebenenfalls, z.B. durch Halogen, substituierten  $C_1$ - $C_4$ -Alkan- oder Aryl-sulfonsäuren, z.B. Methan- oder p-Toluolsulfonsäure, gebildet. Entsprechende Säureadditionssalze können auch mit einem gegebenenfalls zusätzlich vorhandenen basischen Zentrum gebildet werden. Ferner können die Verbindungen I mit mindestens einer aciden Gruppe (beispielsweise COOH oder 5-Tetrazolyl) Salze mit Basen bilden. Geeignete Salze mit Basen sind beispielsweise Metallsalze, wie Alkali- oder Erdalkalimetallsalze, z.B. Natrium-, Kalium- oder Magnesiumsalze, oder Salze mit Ammoniak oder einem organischen Amin, wie Morpholin, Thiomorpholin, Piperidin, Pyrrolidin, einem Mono-, Di- oder Triniederalkylamin, z. B. Ethyl-, tert.-Butyl-, Diethyl-, Diisopropyl-, Triethyl-, Tributyl- oder Dimethyl-propyl-amin, oder einem Mono-, Di- oder Trihydroxyniederalkylamin, z.B. Mono-, Di- oder Triethanolamin. Weiterhin können entsprechende innere Salze gebildet werden. Umfasst sind ferner für pharmazeutische Verwendungen nicht geeignete Salze, die beispielsweise für die Isolierung bzw. Reinigung von freien  
40 Verbindungen I oder deren pharmazeutisch verwendbaren Salzen eingesetzt werden.

Ein aliphatischer Kohlenwasserstoffrest ist beispielsweise Niederalkyl, Niederalkenyl oder in zweiter Linie Niederalkinyl.

Ein durch Halogen oder Hydroxy substituierter aliphatischer Rest bedeutet beispielsweise Halogenniederalkyl, -niederalkenyl, -niederalkinyl, Hydroxyniederalkyl, -niederalkenyl oder -niederalkinyl.

50 Ein cycloaliphatischer Kohlenwasserstoffrest stellt insbesondere Cycloalkyl und in zweiter Linie Cycloalkenyl dar.

Als araliphatischer Rest kommt insbesondere Phenylniederalkyl, ferner Phenylniederalkenyl oder -niederalkinyl in Frage.

Ein zweiwertiger Kohlenwasserstoffrest, der ein C-Atom eines aliphatischen Restes  $X_2$  überbrückt, bedeutet beispielsweise  $C_2$ - $C_6$ -Alkylen, insbesondere  $C_4$ - $C_5$ -Alkylen.

55 Ein cycloaliphatischer Rest bedeutet beispielsweise einen gegebenenfalls ein- oder ferner mehrfach, z.B.

zweifach, z.B. durch gegebenenfalls verestertes oder amidiertes Carboxy oder gegebenenfalls acetalisiertes Formyl, substituiertes Cycloalkyl bzw. in zweiter Linie Cycloalkenyl.

5 Ein aromatischer Rest bedeutet beispielsweise einen carbocyclischen oder heterocyclischen aromatischen Rest, insbesondere Phenyl oder insbesondere einen entsprechenden 5- oder 6-gliedrigen und monocyclischen Rest, der bis zu vier gleiche oder verschiedene Heteroatome, wie Stickstoff-, Sauerstoff- bzw. Schwefelatome, vorzugsweise ein, zwei, drei oder vier Stickstoffatome, ein Sauerstoff- oder ein Schwefelatom, aufweist. Entsprechende 5-gliedrige Heteroarylreste sind z.B. monoaza-, diaza-, triaza-, tetraaza-, monooxa- oder monothia-cyclische Arylreste, wie Pyrrolyl, Pyrazolyl, Imidazolyl, Triazolyl, Tetrazolyl, Furyl und Thienyl, während als entsprechende 6-gliedrige Reste insbesondere Pyridyl in Frage kommt. Entsprechende aromatische Reste sind gegebenenfalls ein- oder mehrfach, z.B. zwei- oder dreifach, substituiert, beispielsweise durch gleiche oder verschiedene Reste, z.B. ausgewählt aus: Halogen, gegebenenfalls verethertes Hydroxy,  $S(O)_m-R$  und einen gegebenenfalls durch Halogen oder Hydroxy substituierten aliphatischen Kohlenwasserstoffrest, der gegebenenfalls durch -O- unterbrochen ist sowie gegebenenfalls zusätzlich, z.B. durch gegebenenfalls verestertes oder amidiertes Carboxy oder gegebenenfalls acetalisiertes Formyl, substituiert ist.

Ein zweiwertiger aliphatischer Kohlenwasserstoffrest ( $X_2$ ) bedeutet beispielsweise Alkylen oder Alkyliden.

Ein zweiwertiger cycloaliphatischer Kohlenwasserstoffrest bedeutet beispielsweise Cycloalkylen.

Verestertes Carboxy bedeutet beispielsweise Carboxy, welches durch einen Alkohol verestert ist, der sich von einem aliphatischen oder araliphatischen Kohlenwasserstoffrest ableitet, wie Niederalkyl, Phenylniederalkyl, Niederalkenyl und in zweiter Linie Niederalkinyl, und der gegebenenfalls durch -O- unterbrochen ist, wie Niederalkoxyniederalkyl, -niederalkenyl und -niederalkinyl. Beispielhaft seien Niederalkoxy-, Phenylniederalkoxy-, Niederalkenyloxy- und Niederalkoxyniederalkoxy-carbonyl genannt.

Amidiertes Carboxy ist beispielsweise Carbamoyl, in welchem die Aminogruppe gegebenenfalls durch einen aliphatischen oder araliphatischen Kohlenwasserstoffrest mono- oder unabhängig voneinander disubstituiert oder durch einen zweiwertigen aliphatischen Kohlenwasserstoffrest, der gegebenenfalls durch -O- unterbrochen oder an zwei benachbarten C-Atomen mit einem Benzolring kondensiert ist, insbesondere Niederalkylen oder Niederalkylenoxyniederalkylen, disubstituiert ist. Als Beispiele für entsprechend substituierte Aminogruppen seien Niederalkyl-, Niederalkenyl-, Niederalkinyl-, Phenylniederalkyl-, Phenylniederalkinyl-, 30 Diniederalkyl-, N-Niederalkyl-N-phenylniederalkyl- und Diphenylniederalkylamino sowie Chinol-1-yl, Isochinol-2-yl, Niederalkylen- und Niederalkylenoxyniederalkylen-amino genannt.

Substituiertes Amino hat die im Zusammenhang mit substituiertem Carbamoyl angegebenen Bedeutungen und bedeutet weiterhin Acylamino, wie Niederalkanoyl-, Phenylniederalkanoyl-, Benzoyl-, Niederalkansulfonyl- oder Benzolsulfonylamino.

35 Acetalisiertes Formyl stellt beispielsweise Diniederalkoxymethyl oder Oxyniederalkylenoxymethylen dar.

Verethertes Hydroxy bedeutet z.B. mit einem aliphatischen Alkohol verethertes Hydroxy, insbesondere Niederalkoxy oder Niederalkenyloxy, und steht ebenso für einen Phenylniederalkoxy- oder Phenoxyrest.

In N-substituiertem Sulfamoyl hat die substituierte Aminogruppe die im Zusammenhang mit substituiertem Carbamoyl angegebenen Bedeutungen.

40 Ein aliphatischer Kohlenwasserstoffrest, der durch -O- unterbrochen ist, bedeutet insbesondere Niederalkoxyniederalkyl, -niederalkenyl oder -niederalkinyl, Niederalkenyloxyniederalkyl, -niederalkenyl oder -niederalkinyl.

Vor- und nachstehend sind ungesättigte aliphatische, cycloaliphatische und araliphatische Substituenten in erster Linie nicht über das C-Atom, von dem eine Mehrfachbindung ausgeht, mit einem aromatischen Rest verknüpft.

(Hetero-)Aromatische Reste sind insbesondere, sofern nicht abweichend definiert, jeweils unsubstituiert oder ein- oder mehrfach, z.B. zwei- oder dreifach, insbesondere z.B. durch einen Substituenten ausgewählt aus Halogen, gegebenenfalls verethertes Hydroxy,  $S(O)_m-R$  und einen gegebenenfalls, z.B. durch Halogen oder Hydroxy, substituierten Kohlenwasserstoffrest, der gegebenenfalls durch -O- unterbrochen ist, substituiert.

50 Die Ringe A und B stellen in erster Linie ein 4-Biphenyl-, ferner 2- oder 3-Biphenylringsystem dar, wobei der Rest  $R_3$  vorzugsweise in ortho-Position des Ringes B lokalisiert ist. Entsprechend sind die Ringe A und B gegebenenfalls ein- oder mehrfach, z.B. zwei- oder dreifach, substituiert, beispielsweise durch gleiche oder verschiedene Reste z.B. ausgewählt aus: Halogen, gegebenenfalls verethertes Hydroxy,  $S(O)_m-R$  und einen gegebenenfalls durch Halogen oder Hydroxy substituierten Kohlenwasserstoffrest, der gegebenenfalls durch -O- unterbrochen ist.

Die vor- und nachstehend verwendeten Allgemeindefinitionen haben, sofern nicht abweichend definiert, folgende Bedeutungen:

Der Ausdruck "Nieder" bedeutet, dass entsprechende Gruppen und Verbindungen jeweils insbesondere bis und mit 7, vorzugsweise bis und mit 4, Kohlenstoffatome enthalten.

Halogen ist insbesondere Halogen mit Atomnummer bis und mit 35, wie Fluor, Chlor oder Brom, und umfasst ferner Iod.

5 Alkanoyl ist beispielsweise Niederalkanoyl und bedeutet insbesondere C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub>-Alkanoyl, wie Acetyl, Propionyl, Butyryl, Isobutyryl oder Pivaloyl. Bevorzugt ist C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>-Alkanoyl.

Halogenalkylsulfamoyl bedeutet insbesondere Halogen-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-alkansulfamoyl und ist z.B. Trifluormethan-, Difluormethan-, 1,1,2-Trifluorethan- oder Heptafluorpropansulfamoyl. Bevorzugt ist Halogen-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkansulfamoyl.

10 Niederalkyl bedeutet insbesondere C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-Alkyl, z.B. Methyl, Ethyl, n-Propyl, Isopropyl, n-Butyl, Isobutyl, sek.-Butyl, tert.-Butyl, und umfasst ferner entsprechende Pentyl-, Hexyl- und Heptylreste. Bevorzugt ist C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl.

Niederalkenyl bedeutet insbesondere C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-Alkenyl und ist z.B. 2-Propenyl oder 1-,2- oder 3-Butenyl. Bevorzugt ist C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>-Alkenyl.

15 Niederalkinyl ist insbesondere C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-Alkinyl und bedeutet vorzugsweise Propargyl.

Halogenniederalkyl bedeutet insbesondere Halogen-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkyl, wie Trifluormethyl, 1,1,2-Trifluor-2-chlor-ethyl oder Chloromethyl.

Halogenniederalkenyl bedeutet insbesondere Halogen-C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>-alkenyl, wie 3-Chlorallyl.

Halogenniederalkinyl ist insbesondere Halogen-C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>-alkinyl, wie 3-Chlorpropargyl.

20 Hydroxyniederalkyl bedeutet insbesondere Hydroxy-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkyl, wie Hydroxymethyl, 2-Hydroxyethyl oder 3-Hydroxypropyl.

Hydroxyniederalkenyl bedeutet insbesondere Hydroxy-C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>-alkenyl, wie 3-Hydroxyallyl.

Hydroxyniederalkinyl bedeutet insbesondere Hydroxy-C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>-alkinyl, wie 3-Hydroxypropargyl.

25 Cycloalkyl ist insbesondere C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-Cycloalkyl und bedeutet z.B. Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl und Cycloheptyl. Bevorzugt ist Cyclopentyl und Cyclohexyl.

Cycloalkenyl ist insbesondere C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-Cycloalkenyl und bedeutet vorzugsweise Cyclopent-2-, -3-enyl, Cyclohex-2- und -3-en-yl.

30 Phenylniederalkyl ist insbesondere Phenyl-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkyl und bedeutet vorzugsweise Benzyl, 1- und 2-Phenethyl, während Phenylniederalkenyl und Phenylniederalkinyl insbesondere Phenyl-C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>-alkenyl und -alkinyl bedeuten, insbesondere 3-Phenylallyl und 3-Phenylpropargyl.

Pyrrolyl ist z.B. 2- oder 3-Pyrrolyl. Pyrazolyl ist 3- oder 4-Pyrazolyl. Imidazolyl ist 2- oder 4-Imidazolyl. Triazolyl ist z.B. 1,3,5-1H-Triazol-2-yl oder 1,3,4-Triazol-2-yl. Tetrazolyl ist z.B. 1,2,3,4-Tetrazol-5-yl, Furyl ist 2- oder 3-Furyl und Thienyl ist 2- oder 3-Thienyl, während als Pyridyl 2-, 3- und 4-Pyridyl in Frage kommt.

35 Alkylen bedeutet insbesondere C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>-Alkylen oder Niederalkylen, wie C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-Alkylen, und ist geradkettig oder verzweigt und bedeutet insbesondere Methylen, Ethylen, Propylen und Butylen sowie 1,2-Propylen, 2-Methyl- 1,3-propylen und 2,2-Dimethyl-1,3-propylen. Bevorzugt ist C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>-Alkylen.

Alkyliden bedeutet insbesondere C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>-Alkyliden, wie Ethyliden, 1,1- oder 2,2-Propyliden, ferner 1,1- oder 2,2-Butyliden oder 1,1-, 2,2- oder 3,3-Pentyliden. Bevorzugt ist C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>-Alkyliden.

40 Cycloalkylen ist insbesondere C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-Cycloalkylen und bedeutet z.B. 1,2-Cyclopropylen, 1,2- oder 1,3-Cyclobutylen, 1,2-, 1,3-Cyclopentylen, 1,2-, 1,3- oder 1,4-Cyclohexylen und 1,2-, 1,3- oder 1,4-Cycloheptylen. Bevorzugt ist 1,3-Cyclopentylen und 1,4-Cyclohexylen.

Niederalkoxy bedeutet insbesondere C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-Alkoxy und ist z.B. Methoxy, Ethoxy, n-Propyloxy, Isopropyloxy, n-Butyloxy, Isobutyloxy, sek.-Butyloxy, tert.-Butyloxy und umfasst ferner entsprechende Pentyloxy-, Hexyloxy- und Heptyloxyreste. Bevorzugt ist C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy.

45 Niederalkoxyniederalkyl bedeutet insbesondere C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkyl, wie 2-Methoxy-ethyl, 2-Ethoxy-ethyl, 2-n-Propyloxy-ethyl oder Ethoxymethyl.

Niederalkoxyniederalkenyl bzw. -niederalkinyl bedeutet insbesondere C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>-Alkoxy-C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>-alkenyl bzw. -alkinyl.

50 Niederalkoxycarbonyl bedeutet insbesondere C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>-Alkoxycarbonyl und ist z.B. Methoxy-, Ethoxy-, Propyloxy- oder Pivaloyloxy-carbonyl. Bevorzugt ist C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>-Alkoxycarbonyl.

Phenylniederalkoxycarbonyl bedeutet insbesondere Phenyl-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkoxy-carbonyl und ist z.B. Benzyloxy-, 1- oder 2-Phenylethoxy-, 3-Phenylpropyloxy- oder 4-Phenylbutyloxy-carbonyl. Bevorzugt ist Benzyloxy-carbonyl.

55 Niederalkenyloxy-carbonyl bedeutet insbesondere C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>-Alkenyloxy-carbonyl, vorzugsweise Allyloxy-carbonyl, während Niederalkinyloxy-carbonyl insbesondere C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>-Alkinyloxy-carbonyl, wie Propargyloxy-carbonyl, bedeutet.

Niederalkoxyniederalkoxycarbonyl bedeutet insbesondere C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkoxycarbonyl, vorzugsweise Ethoxy-ethoxycarbonyl, Methoxyethoxycarbonyl und Isopropyloxy-ethoxycarbonyl.

Niederalkylenoxyniederalkylen bedeutet insbesondere C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylenoxy-C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>-alkylen, vorzugsweise Ethylenoxyethylen.

- Niederalkylamino bedeutet insbesondere C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-Alkylamino und ist z.B. Methyl-, Ethyl-, n-Propyl- und Isopropyl-amino. Bevorzugt ist C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylamino.
- 5 Niederalkenylamino bedeutet vorzugsweise C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylamino, wie Allyl- und Methallylamino.
- Niederalkinylamino bedeutet vorzugsweise C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-Alkinylamino, wie Propargylamino.
- Phenylniederalkylamino bedeutet vorzugsweise Phenyl-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkylamino, insbesondere Benzyl-, 1- und 2-Phenylethylamino.
- Phenylniederalkenylamino bedeutet vorzugsweise Phenyl-C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-alkenyl-amino, insbesondere 3-Phenylallylamino und 3-Phenylmethallylamino.
- 10 Phenylniederalkinylamino bedeutet vorzugsweise Phenyl-C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-alkinylamino, insbesondere 3-Phenylpropargylamino.
- Diniederalkylamino bedeutet insbesondere Di-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkylamino, wie Dimethyl-, Diethyl-, Di-n-propyl-, Methyl-propyl-, Methyl-ethyl-, Methyl-butyl-amino und Dibutylamino.
- 15 N-Niederalkyl-N-phenylniederalkylamino bedeutet insbesondere N-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl-N-phenyl-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkylamino, vorzugsweise Methyl-benzyl-amino und Ethyl-benzyl-amino.
- Diphenylniederalkylamino bedeutet insbesondere Di-phenyl-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkyl-amino, vorzugsweise Dibenzylamino.
- Niederalkylenamino bedeutet insbesondere C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylenamino, vorzugsweise Pyrrolidin-1-yl oder Piperidin-1-yl.
- 20 Niederalkylenoxyniederalkylenamino bedeutet insbesondere C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>-Alkylenoxy-C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>-alkylenamino, insbesondere Morpholino.
- Niederalkanoylamino bedeutet insbesondere C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkanoylamino, wie Formyl-, Acetyl-, Propionyl-, Butyryl- oder Pivaloylamino. Bevorzugt ist C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>-Alkanoylamino.
- 25 Phenylniederalkanoylamino bedeutet insbesondere Phenyl-C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-alkanoylamino, wie Phenylacetyl- oder Phenylpropionylamino.
- Niederalkansulfonylamino bedeutet insbesondere C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-Alkansulfonylamino, wie Methan-, Ethan-, Propan- oder Butansulfonylamino. Bevorzugt ist C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkansulfonylamino.
- Niederalkenyloxy bedeutet insbesondere C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-Alkenyloxy und ist z.B. Allyloxy oder But-2-en- oder But-3-enyloxy. Bevorzugt ist C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-Alkenyloxy.
- 30 Phenylniederalkoxy bedeutet insbesondere Phenyl-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkoxy, wie Benzylloxy, 1- oder 2-Phenylethoxy, 3-Phenylpropyloxy oder 4-Phenylbutyloxy.
- Niederalkenyloxy-niederalkyl bedeutet insbesondere C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-Alkenyloxy-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkyl, wie 2-Allyloxyethyl, und Niederalkenyloxy-niederalkenyl bzw. -niederalkinyl bedeutet insbesondere C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-Alkenyloxy-C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-alkenyl bzw. -alkinyl.
- 35 Ausgedehnte pharmakologische Untersuchungen haben ergeben, dass die Verbindungen I und ihre pharmazeutisch verwendbaren Salze z. B. ausgeprägte Angiotensin-II-antagonisierende Eigenschaften aufweisen.
- Bekanntlich hat Angiotensin-II starke vasokonstriktorische Eigenschaften und stimuliert ausserdem die Aldosteronsekretion und bewirkt somit eine deutliche Natrium/Wasser-Retention. Die Folge der Angiotensin-II-Aktivität manifestiert sich unter anderem in einer Erhöhung des Blutdrucks. Die Bedeutung von Angiotensin-II-Antagonisten besteht darin, durch kompetitive Hemmung der Bindung von Angiotensin-II an die Rezeptoren die durch Angiotensin-II bewirkten vasokonstriktorischen und die Aldosteronsekretion-stimulierenden Effekte zu unterdrücken.
- 40 Die Angiotensin-II-antagonisierenden Eigenschaften der Verbindungen der Formel I und ihrer pharmazeutisch verwendbaren Salze können im Angiotensin-II-Bindungstest erfasst werden. Dabei werden glatte Muskelzellen der Ratte aus homogenisierter Rattenaorta verwendet. Das feste Zentrifugat wird in 50 mM Tris-Puffer (pH 7,4) unter Einsatz von Peptidaseinhibitoren suspendiert. Die Proben werden 60 Minuten bei 25°C mit <sup>125</sup>I-Angiotensin-II (0,175 nM) und einer variierenden Konzentration an Angiotensin-II oder an Testsubstanz inkubiert. Die Inkubation wird dann durch Zugabe von mit eiskaltem Phosphat gepuffertem Kochsalz beendet und es wird durch Whatman GF/F Filter filtriert. Die Filter werden mit einem Gamma-Zähler gezählt. Aus der Dosis-Wirkungs-Kurve werden die IC<sub>50</sub>-Werte bestimmt. Für die Verbindungen der Formel I und ihre pharmazeutisch verwendbaren Salze werden IC<sub>50</sub>-Werte ab etwa 10 nM ermittelt.
- 50 Zur Bestimmung der Angiotensin-II induzierten Vasokonstriktion können Untersuchungen an dem isolierten Kaninchen-Aortaring herangezogen werden. Hierzu werden von jeder Brust Aortaringe präpariert und zwischen 2 parallelen Klammern bei einer anfänglich bestehenden Spannung von 2 g fixiert. Anschliessend werden die Ringe bei 37°C in 20 ml eines Gewebebades getaucht und mit einem Gemisch aus 95 % O<sub>2</sub> und 5 % CO<sub>2</sub> begast. Die isometrischen Reaktionen werden gemessen. In 20-minütigen Intervallen werden die Ringe abwechselnd mit 10 nM Angiotensin-II (Hypertensin-CIBA) und 5 nM Noradrenalinchlorid stimuliert. Anschliessend werden die Ringe mit ausgewählten Konzentrationen der Testsubstanzen vor der Behandlung mit den Agonisten inkubiert. Die Daten werden mit einem Buxco Digitalcomputer analysiert. Die Konzentration
- 55

nen, die eine 50%-ige Hemmung der Anfangskontrollwerte bewirken, werden als  $IC_{50}$ -Werte angegeben. Für die Verbindungen der Formel I und ihre pharmazeutisch verwendbaren Salze werden  $IC_{50}$ -Werte ab etwa 5 nM bestimmt.

Dass die Verbindungen der Formel I und ihre pharmazeutisch verwendbaren Salze durch Angiotensin-II induzierten Bluthochdruck reduzieren können, kann im Testmodell der normotensiven, narkotisierten Ratte verifiziert werden. Nach Kalibration der Präparationen mit jeweils 0,9 % NaCl (1 ml/kg i.v.), Noradrenalin (1 µg/kg i.v.) bzw. Angiotensin-II (0,3 µg/kg i.v.) werden steigende Dosen (3-6) der Testsubstanz durch Bolusinjektion intravenös injiziert, worauf nach jeder Dosis in 5 Minuten-Intervallen Angiotensin-II bzw. Noradrenalin appliziert wird. Der Blutdruck wird direkt in der Halsschlagader gemessen und mit einem on-line Datenerfassungssystem aufgezeichnet (Buxco). Die Spezifität des Angiotensin-II-Antagonismus wird angezeigt durch die selektive Hemmung des von Angiotensin-II, nicht aber des durch Noradrenalin hervorgerufenen Druckeffektes. In diesem Testmodell zeigen die Verbindungen der Formel I und ihre pharmazeutisch verwendbaren Salze ab einer Dosis von etwa 0,3 mg/kg i.v. einen hemmenden Effekt.

Auch im Testmodell der renalen hypertensiven Ratte kann die antihypertensive Aktivität der Verbindungen der Formel I und ihrer pharmazeutisch verwendbaren Salze manifestiert werden. Bei männlichen Ratten wird durch Verengung einer renalen Arterie gemäss der Goldblatt-Methode Bluthochdruck erzeugt. Den Ratten werden mittels einer Magensonde Dosen der Testsubstanz verabreicht. Kontrolltiere erhalten ein äquivalentes Volumen an Lösungsmittel. Blutdruck und Herzschlag werden indirekt an wachen Tieren nach der Schwanzklemm-Methode von Gerold et al. [Helv. Physiol. Acta 24 (1966), 58] vor Verabreichung der Testsubstanz bzw. des Lösungsmittels sowie während des Verlaufs der Experimente in Intervallen gemessen. Der ausgeprägte antihypertensive Effekt kann ab einer Dosis von etwa 30 mg/kg p.o. nachgewiesen werden.

Dementsprechend können die Verbindungen der Formel I und ihre pharmazeutisch verwendbaren Salze z.B. als Wirkstoffe in Antihypertensiva verwendet werden, welche z.B. zur Behandlung von Bluthochdruck sowie von Herzinsuffizienz eingesetzt werden. Ein Erfindungsgegenstand ist somit die Verwendung der Verbindungen der Formel I und ihrer pharmazeutisch verwendbaren Salze zur Herstellung von entsprechenden Arzneimitteln und zur therapeutischen Behandlung von Bluthochdruck sowie von Herzinsuffizienz. Bei der Herstellung der Arzneimittel ist auch die gewerbsmässige Herrichtung der Wirksubstanzen eingeschlossen.

Die Erfindung betrifft in erster Linie Verbindungen der Formel I und ihre Salze, worin  $R_1$  einen gegebenenfalls durch Halogen oder Hydroxy substituierten aliphatischen Kohlenwasserstoffrest oder einen cycloaliphatischen oder araliphatischen Kohlenwasserstoffrest bedeutet;  $X_1$  für CO oder  $SO_2$  steht;  $X_2$  einen gegebenenfalls durch Hydroxy, einen cycloaliphatischen oder aromatischen Rest substituierten zweiwertigen aliphatischen Kohlenwasserstoffrest oder einen zweiwertigen cycloaliphatischen Kohlenwasserstoffrest bedeutet, wobei ein Kohlenstoffatom des aliphatischen Kohlenwasserstoffrestes zusätzlich durch einen zweiwertigen aliphatischen Kohlenwasserstoffrest überbrückt sein kann;  $R_2$  gegebenenfalls verestertes oder amidiertes Carboxy, gegebenenfalls substituiertes Amino, gegebenenfalls acetalisiertes Formyl, gegebenenfalls verethertes Hydroxy,  $S(O)_m-R$ , wobei m für 0, 1 oder 2 steht und R Wasserstoff oder einen aliphatischen Kohlenwasserstoffrest bedeutet, Alkanoyl, gegebenenfalls N-substituiertes Sulfamoyl oder  $PO_nH_2$  bedeutet, wobei n für 2 oder 3 steht;  $X_3$  einen zweiwertigen aliphatischen Kohlenwasserstoffrest bedeutet;  $R_3$  Carboxy, 5-Tetrazolyl,  $SO_3H$ ,  $PO_2H_2$ ,  $PO_3H_2$  oder Halogenalkylsulfamoyl ist; und die Ringe A und B unabhängig voneinander gegebenenfalls substituiert sind.

Die Erfindung betrifft insbesondere Verbindungen der Formel I und ihre Salze, worin  $R_1$  einen gegebenenfalls durch Halogen oder Hydroxy substituierten aliphatischen Kohlenwasserstoffrest oder einen cycloaliphatischen oder araliphatischen Kohlenwasserstoffrest bedeutet;  $X_1$  für CO oder  $SO_2$  steht;  $X_2$  einen gegebenenfalls durch Hydroxy, einen cycloaliphatischen oder aromatischen Rest substituierten zweiwertigen aliphatischen Kohlenwasserstoffrest bedeutet;  $R_2$  gegebenenfalls verestertes oder amidiertes Carboxy, gegebenenfalls substituiertes Amino, gegebenenfalls acetalisiertes Formyl, gegebenenfalls verethertes Hydroxy,  $S(O)_m-R$ , wobei m für 0, 1 oder 2 steht und R Wasserstoff oder einen aliphatischen Kohlenwasserstoffrest bedeutet, Alkanoyl, gegebenenfalls N-substituiertes Sulfamoyl oder  $PO_nH_2$  bedeutet, wobei n für 2 oder 3 steht;  $X_3-CH_2$  bedeutet;  $R_3$  Carboxy, 5-Tetrazolyl,  $SO_3H$ ,  $PO_2H_2$ ,  $PO_3H_2$  oder Halogenalkylsulfamoyl ist; und die Ringe A und B unabhängig voneinander gegebenenfalls substituiert sind.

Die Erfindung betrifft insbesondere Verbindungen der Formel I und ihre Salze, worin  $R_1$  Niederalkyl, Niederalkenyl, Niederalkinyl, Halogenniederalkyl, -niederalkenyl, -niederalkinyl, Hydroxyniederalkyl, -niederalkenyl, -niederalkinyl, Cycloalkyl, Cycloalkenyl, Phenylniederalkyl, Phenylniederalkenyl oder Phenylniederalkinyl bedeutet;  $X_1$  für CO oder  $SO_2$  steht;  $X_2$  Alkylen oder Alkylden bedeutet, die gegebenenfalls durch Hydroxy, einen Cycloalkyl-, Cycloalkenyl-, einen Phenylrest oder einen 5- oder 6-gliedrigen, monocyclischen heteroaromatischen Rest mit bis zu vier gleichen oder verschiedenen Heteroatomen substituiert sind, wobei die cyclischen Reste ihrerseits gegebenenfalls substituiert sind durch Carboxy, welches gegebenenfalls verestert ist mit einem Alkohol, der sich von Niederalkyl, Phenylniederalkyl, Niederalkenyl, Niederalkinyl, Niederalkoxynie-

deralkyl, -niederalkenyl oder -niederalkinyl ableitet, Carbamoyl, in dem die Aminogruppe gegebenenfalls durch Niederalkyl, Niederalkenyl, Niederalkinyl, Phenylniederalkyl, Phenylniederalkenyl, Phenylniederalkinyl mono- oder unabhängig voneinander disubstituiert oder durch Niederalkylen- oder Niederalkylenoxyniederalkylen disubstituiert ist, Formyl, Diniederalkoxymethyl, Oxyniederalkylenoxymethylen;  $R_2$  Carboxy, welches gegebenenfalls verestert ist mit einem Alkohol, der sich von Niederalkyl, Phenylniederalkyl, Niederalkenyl, Niederalkinyl, Niederalkoxyniederalkyl, -niederalkenyl oder -niederalkinyl ableitet, Carbamoyl, in dem die Aminogruppe gegebenenfalls durch Niederalkyl, Niederalkenyl, Niederalkinyl, Phenylniederalkyl, Phenylniederalkenyl, Phenylniederalkinyl mono- oder unabhängig voneinander disubstituiert oder durch Niederalkylen- oder Niederalkylenoxyniederalkylen disubstituiert ist, Amino, in dem die Aminogruppe gegebenenfalls durch Niederalkyl, Niederalkenyl, Niederalkinyl, Phenylniederalkyl, Phenylniederalkenyl, Phenylniederalkinyl mono- oder unabhängig voneinander disubstituiert oder durch Niederalkylen- oder Niederalkylenoxyniederalkylen disubstituiert ist, Niederalkanoyl-, Phenylniederalkanoyl-, Benzoyl-, Niederalkansulfonyl-, Benzolsulfonyl-amino, Formyl, Diniederalkoxymethyl, Oxyniederalkylenoxymethylen, Hydroxy, Niederalkoxy, Niederalkenyloxy, Phenylniederalkoxy, Phenoxy,  $S(O)_m-R$ , wobei m für 0, 1 oder 2 und R für Wasserstoff, Niederalkyl, Niederalkenyl oder Niederalkinyl steht, Niederalkanoyl, Sulfamoyl, in dem die Aminogruppe gegebenenfalls durch Niederalkyl, Niederalkenyl, Niederalkinyl, Phenylniederalkyl, Phenylniederalkenyl, Phenylniederalkinyl mono- oder unabhängig voneinander disubstituiert oder durch Niederalkylen- oder Niederalkylenoxyniederalkylen disubstituiert ist, oder  $PO_nH_2$  bedeutet, wobei n für 2 oder 3 steht;  $X_3-CH_2-$  bedeutet;  $R_3$  Carboxy, 5-Tetrazolyl,  $SO_3H$ ,  $PO_2H_2$ ,  $PO_3H_2$  oder Halogenniederalkylsulfamoyl bedeutet; wobei (hetero-)aromatische Reste einschliesslich der Ringe A und B unabhängig voneinander jeweils gegebenenfalls substituiert sind durch einen oder mehrere Substituenten ausgewählt aus Halogen, Hydroxy, Niederalkoxy, Niederalkenyloxy, jeweils gegebenenfalls durch Halogen oder Hydroxy substituiertes Niederalkyl, Niederalkenyl, Niederalkinyl, Niederalkoxyniederalkyl, -niederalkenyl, -niederalkinyl, Niederalkenyloxyniederalkyl, -niederalkenyl und -niederalkinyl.

Die Erfindung betrifft insbesondere Verbindungen der Formel I und ihre Salze, worin  $X_2$  Alkylen oder Alkylden bedeutet, die gegebenenfalls durch Hydroxy, einen Cycloalkyl-, Cycloalkenyl-, einen Phenylrest oder einen 5- oder 6-gliedrigen, monocyclischen heteroaromatischen Rest mit bis zu vier gleichen oder verschiedenen Heteroatomen substituiert sind, wobei ein C-Atom von Alkylen bzw. Alkylden durch  $C_2-C_6$ -Alkylen überbrückt sein kann und wobei die cyclischen Reste ihrerseits gegebenenfalls substituiert sind durch Carboxy, welches gegebenenfalls verestert ist mit einem Alkohol, der sich von Niederalkyl, Phenylniederalkyl, Niederalkenyl, Niederalkinyl, Niederalkoxyniederalkyl, -niederalkenyl oder -niederalkinyl ableitet, Carbamoyl, in dem die Aminogruppe gegebenenfalls durch Niederalkyl, Niederalkenyl, Niederalkinyl, Phenylniederalkyl, Phenylniederalkenyl, Phenylniederalkinyl mono- oder unabhängig voneinander disubstituiert oder durch Niederalkylen- oder Niederalkylenoxyniederalkylen disubstituiert ist, Formyl, Diniederalkoxymethyl oder durch Oxyniederalkylenoxymethylen, oder  $X_2$   $C_3-C_7$ -Cycloalkylen bedeutet;  $X_3$  Niederalkylen oder Niederalkylden bedeutet; und die Variablen  $X_1$ ,  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$  die unmittelbar vorstehend angegebenen Bedeutungen haben und die (hetero-)aromatischen Ringe einschliesslich der Ringe A und B wie unmittelbar vorstehend angegeben substituiert sein können.

Die Erfindung betrifft insbesondere Verbindungen der Formel I und ihre Salze, worin  $R_1$  Niederalkyl, Niederalkenyl, Halogenniederalkyl, -niederalkenyl, Hydroxyniederalkyl, 3-bis 7-gliedriges Cycloalkyl oder Phenylniederalkyl bedeutet;  $X_1$  für CO,  $SO_2$  oder  $-O-C(=O)-$ , wobei das Kohlenstoffatom der Carbonylgruppe an das in der Formel I eingezeichnete Stickstoffatom gebunden ist, steht;  $X_2$   $C_1-C_{10}$ -Alkylen oder  $C_1-C_7$ -Alkylden, die gegebenenfalls substituiert sind durch Hydroxy, Carboxy, Amino, Guanidino, einen 3- bis 7-gliedrigen Cycloalkyl-, 3- bis 7-gliedrigen Cycloalkenyl-, Phenyl-, Pyrrolyl-, Pyrazolyl-, Imidazolyl-, Triazolyl-, Tetrazolyl-, Furyl-, Thienyl- oder Pyridylrest, welche ihrerseits gegebenenfalls zusätzlich durch Carboxy, Niederalkoxycarbonyl, Phenylniederalkoxycarbonyl, Carbamoyl, in dem die Aminogruppe gegebenenfalls durch Niederalkyl oder Phenylniederalkyl mono- oder unabhängig voneinander disubstituiert ist, Formyl, Diniederalkoxymethyl oder Oxyniederalkylenoxymethylen substituiert sein können;  $R_2$  Carboxy, Niederalkoxy-, Phenylniederalkoxy-, Niederalkenyloxy-, Niederalkoxyniederalkoxy-carbonyl, Carbamoyl, in dem die Aminogruppe gegebenenfalls durch Niederalkyl, Phenylniederalkyl mono- oder unabhängig voneinander disubstituiert oder durch Niederalkylen, das gegebenenfalls an zwei benachbarten Kohlenstoffatomen mit einem Benzolring kondensiert ist, oder Niederalkylenoxyniederalkylen disubstituiert ist, Amino, in dem die Aminogruppe gegebenenfalls durch Niederalkyl, Phenylniederalkyl mono- oder unabhängig voneinander disubstituiert oder durch Niederalkylen- oder Niederalkylenoxyniederalkylen disubstituiert ist, Niederalkanoyl-, Phenylniederalkanoyl-, Benzoyl-, Niederalkansulfonyl-, Benzolsulfonyl-amino, Formyl, Diniederalkoxymethyl, Oxyniederalkylenoxymethylen, Hydroxy, Niederalkoxy, Sulfamoyl, in dem die Aminogruppe gegebenenfalls durch Niederalkyl, Phenylniederalkyl mono- oder unabhängig voneinander disubstituiert ist, oder  $PO_nH_2$  bedeutet, wobei n für 2 oder 3 steht;  $X_3$  Methylen ist;  $R_3$  Carboxy, 5-Tetrazolyl,  $SO_3H$ ,  $PO_2H_2$ ,  $PO_3H_2$  oder Halogenniederalkylsulfamoyl bedeutet; (hetero-)aro-

5 matische Reste einschliesslich der Ringe A und B jeweils gegebenenfalls zusätzlich substituiert sind durch einen oder mehrere Substituenten ausgewählt aus Halogen, Hydroxy, Niederalkoxy, jeweils gegebenenfalls durch Halogen oder Hydroxy substituiertes Niederalkyl bzw. Niederalkoxyniederalkyl.

Die Erfindung betrifft insbesondere Verbindungen der Formel I und ihre Salze, worin R<sub>1</sub> Niederalkyl, Niederalkenyl, Halogenniederalkyl, -niederalkenyl, Hydroxyniederalkyl, 3- bis 7-gliedriges Cycloalkyl oder Phenylniederalkyl bedeutet; X<sub>1</sub> für CO oder SO<sub>2</sub> steht; X<sub>2</sub> C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>-Alkylen oder C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-Alkyliden, die gegebenenfalls substituiert sind durch Hydroxy, einen 3- bis 7-gliedrigen Cycloalkyl-, 3- bis 7-gliedrigen Cycloalkenyl-, Phenyl-, Pyrrolyl-, Pyrazolyl-, Imidazolyl-, Triazolyl-, Tetrazolyl-, Furyl-, Thienyl- oder Pyridylrest, welche ihrerseits gegebenenfalls zusätzlich durch Carboxy, Niederalkoxycarbonyl, Phenylniederalkoxycarbonyl, Carbamoyl, in dem die Aminogruppe gegebenenfalls durch Niederalkyl oder Phenylniederalkyl mono- oder unabhängig voneinander disubstituiert ist, Formyl, Diniederalkoxymethyl oder Oxy-niederalkylenoxymethylen substituiert sein können; R<sub>2</sub> Carboxy, Niederalkoxy-, Phenylniederalkoxy-, Niederalkenyl-, Niederalkoxyniederalkoxy-carbonyl, Carbamoyl, in dem die Aminogruppe gegebenenfalls durch Niederalkyl, Phenylniederalkyl mono- oder unabhängig voneinander disubstituiert oder durch Niederalkylen- oder Niederalkylenoxyniederalkylen disubstituiert ist, Amino, in dem die Aminogruppe gegebenenfalls durch Niederalkyl, Phenylniederalkyl mono- oder unabhängig voneinander disubstituiert oder durch Niederalkylen- oder Niederalkylenoxyniederalkylen disubstituiert ist, Niederalkanoyl-, Phenylniederalkanoyl-, Benzoyl-, Niederalkansulfonyl-, Benzolsulfonyl-amino, Formyl, Diniederalkoxymethyl, Oxy-niederalkylenoxymethylen, Hydroxy, Niederalkoxy, Phenylniederalkoxy, Phenoxy, S(O)<sub>m</sub>-R, wobei m für 0, 1 oder 2 und R für Niederalkyl steht, Niederalkanoyl, Sulfamoyl, in dem die Aminogruppe gegebenenfalls durch Niederalkyl, Phenylniederalkyl mono- oder unabhängig voneinander disubstituiert ist, oder PO<sub>n</sub>H<sub>2</sub> bedeutet, wobei n für 2 oder 3 steht; X<sub>3</sub> Methylen ist; R<sub>3</sub> Carboxy, 5-Tetrazolyl, SO<sub>3</sub>H, PO<sub>2</sub>H<sub>2</sub>, PO<sub>3</sub>H<sub>2</sub> oder Halogenniederalkylsulfamoyl bedeutet; (hetero-)aromatische Reste einschliesslich der Ringe A und B jeweils gegebenenfalls zusätzlich substituiert sind durch einen oder mehrere Substituenten ausgewählt aus Halogen, Hydroxy, Niederalkoxy, jeweils gegebenenfalls durch Halogen oder Hydroxy substituiertes Niederalkyl bzw. Niederalkoxyniederalkyl.

Die Erfindung betrifft insbesondere Verbindungen der Formel I und ihre Salze, worin X<sub>2</sub> C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>-Alkylen oder C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-Alkyliden, die gegebenenfalls substituiert sind durch Hydroxy, einen 3- bis 7-gliedrigen Cycloalkyl-, 3- bis 7-gliedrigen Cycloalkenyl-, Phenyl-, Pyrrolyl-, Pyrazolyl-, Imidazolyl-, Triazolyl-, Tetrazolyl-, Furyl-, Thienyl- oder Pyridylrest, welche ihrerseits gegebenenfalls zusätzlich durch Carboxy, Niederalkoxycarbonyl, Phenylniederalkoxycarbonyl, Carbamoyl, in dem die Aminogruppe gegebenenfalls durch Niederalkyl oder Phenylniederalkyl mono- oder unabhängig voneinander disubstituiert ist, Formyl, Diniederalkoxymethyl oder durch Oxy-niederalkylenoxymethylen substituiert sein können, wobei ein C-Atom von Alkylen bzw. Alkyliden durch C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylen überbrückt sein kann, oder X<sub>2</sub> C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-Cycloalkylen bedeutet; X<sub>3</sub> Niederalkylen oder Niederalkyliden bedeutet und die Variablen X<sub>1</sub>, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> die unmittelbar vorstehend angegebenen Bedeutungen haben und die (hetero-)aromatischen Ringe einschliesslich der Ringe A und B wie unmittelbar vorstehend angegeben substituiert sein können.

Die Erfindung betrifft insbesondere Verbindungen der Formel I und ihre Salze, worin die Variablen R<sub>1</sub>, X<sub>1</sub>, R<sub>3</sub> die jeweils vorstehend angegebenen Bedeutungen haben; X<sub>2</sub> gegebenenfalls durch Hydroxy, 3- bis 7-gliedriges Cycloalkyl, Phenyl oder Imidazolyl substituiertes Niederalkylen oder Niederalkyliden bedeutet und R<sub>2</sub> Carboxy, Niederalkoxy-, Phenylniederalkoxy-, Niederalkoxyniederalkoxy-carbonyl, Carbamoyl, welches gegebenenfalls durch Niederalkyl, Phenylniederalkyl mono- oder unabhängig voneinander disubstituiert ist, Amino, Niederalkanoyl-, Phenylniederalkanoyl-, Niederalkansulfonylamino, Hydroxy, Niederalkoxy, Phenylniederalkoxy oder Phenoxy bedeutet; X<sub>3</sub>-CH<sub>2</sub>- bedeutet; wobei (hetero-)aromatische Reste einschliesslich der Ringe A und B jeweils gegebenenfalls durch einen oder mehrere Substituenten ausgewählt aus Halogen, Trifluormethyl, Hydroxy, Niederalkoxy, Niederalkyl, Hydroxyniederalkyl oder Niederalkoxyniederalkyl substituiert sind.

Die Erfindung betrifft insbesondere Verbindungen der Formel I und ihre Salze, worin X<sub>2</sub> gegebenenfalls durch Hydroxy, 3- bis 7-gliedriges Cycloalkyl, 7-gliedriges Cycloalkenyl, Phenyl oder Imidazolyl substituiertes Niederalkylen oder Niederalkyliden bedeutet, wobei ein C-Atom von Niederalkylen bzw. Niederalkyliden durch C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylen überbrückt sein kann, oder X<sub>2</sub> C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-Cycloalkylen bedeutet; und die Variablen X<sub>1</sub>, X<sub>3</sub>, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> die unmittelbar vorstehend angegebenen Bedeutungen haben, die Ringe A und B wie unmittelbar vorstehend angegeben substituiert sein können.

Die Erfindung betrifft insbesondere Verbindungen der Formel

55





10

15

20



30

40

50

55

steht;  $X_2$  für die Gruppe der Formel Ib steht, in der p und r für 0 oder 1 und q für 1 stehen;  $X_4$  gegebenenfalls durch Hydroxy, 3- bis 7-gliedriges Cycloalkyl, wie Cyclohexyl, durch gegebenenfalls durch Halogen oder Hydroxy substituiertes Phenyl oder Imidazolyl, wie 4-Imidazolyl, substituiertes Niederalalkyl, insbesondere C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, oder Phenyl bedeutet;  $X_5$  Wasserstoff oder Niederalalkyl, wie C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, bedeutet;  $R_2$  Carboxy, Niederalalkoxycarbonyl, wie C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>-Alkoxycarbonyl, Phenylniederalalkoxycarbonyl, wie Phenyl-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkoxycarbonyl, Niederalalkoxyniederalalkoxycarbonyl, wie C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy-C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>-alkoxycarbonyl, Hydroxy oder Niederalkoxy, wie C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy, bedeutet;  $R_3$  Carboxy oder 5-Tetrazolyl bedeutet; wobei (hetero-)aromatische Reste einschliesslich der Ringe A und B jeweils gegebenenfalls durch Halogen, Trifluormethyl, Hydroxy, Niederalkoxy, Niederalalkyl oder Hydroxyniederalalkyl substituiert sind.

Die Erfindung betrifft insbesondere Verbindungen der Formel Ia und ihre Salze, worin  $R_1$  Niederalalkyl, insbesondere C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>-Alkyl, oder ferner Niederalkenyl, insbesondere C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>-Alkenyl, bedeutet;  $X_1$  für CO oder ferner SO<sub>2</sub> steht;  $X_2$  für die Gruppe der Formel Ib steht, in der p für 1-8 und q sowie r für 0 stehen;  $R_2$  Hydroxy, Niederalkoxy, wie C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy, Phenylniederalkoxy, wie Phenyl-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkoxy, Phenoxy, Niederalkanoylamino, wie C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkanoylamino, Phenylniederalkanoylamino, wie Phenyl-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkanoylamino, Niederalkansulfonylamino, wie C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkansulfonylamino, bedeutet;  $R_3$  Carboxy oder in erster Linie 5-Tetrazolyl bedeutet; wobei (hetero-)aromatische Reste einschliesslich der Ringe A und B jeweils gegebenenfalls durch Halogen, Trifluormethyl, Hydroxy, Niederalkoxy, Niederalalkyl oder Hydroxyniederalalkyl substituiert sind.

Die Erfindung betrifft in erster Linie Verbindungen der Formel Ia und ihre Salze, worin  $R_1$  C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>-Alkyl oder in zweiter Linie C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>-Alkenyl, bedeutet;  $X_1$  für CO, ferner SO<sub>2</sub> steht;  $X_2$  für die Gruppe der Formel Ib steht, in der p und r unabhängig voneinander für 0 oder 1 und q für 1 stehen;  $X_4$  C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, wie Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, 1- oder 2-Butyl, Hydroxy-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkyl, wie Hydroxymethyl, C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-Cycloalkyl-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkyl, wie Cyclohexylmethyl, Phenyl-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkyl, wie Benzyl, oder Imidazolyl-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkyl, wie Imidazol-4-yl-methyl, bedeutet;  $X_5$  Wasserstoff oder C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, wie Methyl, bedeutet; oder  $X_4$  und  $X_5$  gemeinsam für Tetramethylen, ferner Pentamethylen stehen;  $R_2$  Carboxy oder C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>-Alkoxycarbonyl, ferner Phenyl-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkoxycarbonyl, wie Benzylloxycarbonyl, bedeutet;  $R_3$  Carboxy oder insbesondere 5-Tetrazolyl bedeutet.

Die Erfindung betrifft in erster Linie Verbindungen der Formel Ia und ihre Salze, worin  $R_1$  C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>-Alkyl oder in zweiter Linie C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>-Alkenyl, bedeutet;  $X_1$  für CO, ferner SO<sub>2</sub> steht;  $X_2$  für die Gruppe der Formel Ib steht, in der p und r jeweils für 0 oder 1 und q für 1 stehen;  $X_4$  C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, wie Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, 1- oder 2-Butyl, Hydroxy-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkyl, wie Hydroxymethyl, C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-Cycloalkyl-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkyl, wie Cyclohexylmethyl, Phenyl-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkyl, wie Benzyl, oder Imidazolyl-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkyl, wie Imidazol-4-yl-methyl, bedeutet;  $X_5$  Wasserstoff bedeutet;  $R_2$  Carboxy oder C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>-Alkoxycarbonyl, ferner Phenyl-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkoxycarbonyl, wie Benzylloxycarbonyl, bedeutet;  $R_3$  Carboxy oder 5-Tetrazolyl bedeutet.

Die Erfindung betrifft in erster Linie Verbindungen der Formel Ia und ihre Salze, worin  $R_1$  C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>-Alkyl, wie Propyl, Butyl oder Pentyl, bedeutet;  $X_1$  für CO steht;  $X_2$  für die Gruppe der Formel Ib steht, in der q und r für 0 und p für 1 bis 3, insbesondere 2, stehen, oder in der p und q für 1 und r für 0 stehen;  $X_4$  C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, wie Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, 1- oder 2-Butyl, bedeutet;  $X_5$  Wasserstoff oder C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, wie Methyl, bedeutet;  $R_2$  Carboxy, C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>-Alkoxycarbonyl, wie Methoxy- oder Ethoxycarbonyl, bedeutet;  $R_3$  Carboxy oder 5-Tetrazolyl bedeutet.

Die Erfindung betrifft in erster Linie Verbindungen der Formel Ia und ihre Salze, worin  $R_1$  C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>-Alkyl, wie Propyl, Butyl oder Pentyl, bedeutet;  $X_1$  für CO steht;  $X_2$  für die Gruppe der Formel Ib steht, in der p für 0 oder 1, r für 0 und q für 1 stehen;  $X_4$  C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, wie Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, 1- oder 2-Butyl, bedeutet;  $X_5$  Wasserstoff oder C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, wie Methyl oder Ethyl, bedeutet oder  $X_4$  und  $X_5$  gemeinsam für Tetramethylen oder Pentamethylen stehen;  $R_2$  Carboxy, C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>-Alkoxycarbonyl, wie Methoxy- oder Ethoxycarbonyl, bedeutet;  $R_3$  5-Tetrazolyl bedeutet.

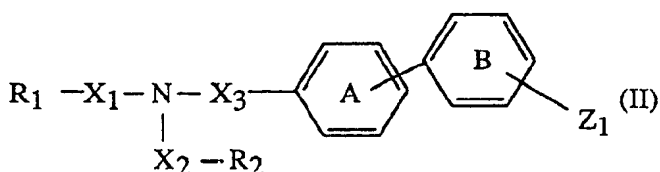
Die Erfindung betrifft in erster Linie Verbindungen der Formel Ia und ihre Salze, worin  $R_1$  C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>-Alkyl, wie Propyl, Butyl oder Pentyl, bedeutet;  $X_1$  für CO steht;  $X_2$  für die Gruppe der Formel Ib steht, in der p 0 oder 1 und r für 0 und q für 1 stehen;  $X_4$  und  $X_5$  gemeinsam für Tetramethylen, ferner Pentamethylen stehen;  $R_2$  Carboxy oder C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>-Alkoxycarbonyl, wie Methoxy- oder Ethoxycarbonyl, bedeutet;  $R_3$  5-Tetrazolyl bedeutet.

Die Erfindung betrifft in erster Linie Verbindungen der Formel Ia und ihre Salze, worin  $R_1$  C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>-Alkyl, wie Propyl, Butyl oder Pentyl, bedeutet;  $X_1$  für CO steht;  $X_2$  für die Gruppe der Formel Ib steht, in der p und r für 0 oder 1 und q für 1 stehen;  $X_4$  C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, wie Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, 1- oder 2-Butyl, bedeutet;  $X_5$  Wasserstoff bedeutet;  $R_2$  Carboxy, C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>-Alkoxycarbonyl, wie Methoxy- oder Ethoxycarbonyl, bedeutet;  $R_3$  5-Tetrazolyl bedeutet.

Die Erfindung betrifft insbesondere die in den Beispielen aufgeführten neuen Verbindungen sowie die dort beschriebenen Herstellungsweisen.

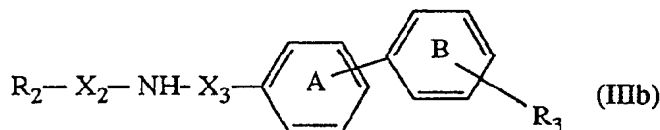
Gegenstand der Erfindung sind auch Verfahren zur Herstellung der erfindungsgemässen Verbindungen. Die Herstellung von Verbindungen der Formel I und ihrer Salze erfolgt in an sich bekannter Weise und ist z.B. dadurch gekennzeichnet, dass man

a) in einer Verbindung der Formel



oder einem Salz davon, worin  $Z_1$  einen in  $R_3$  überführbaren Rest bedeutet,  $Z_1$  in  $R_3$  überführt oder

b) eine Verbindung der Formel  $R_1 - X_1 - OH$  (IIIa), ein reaktionsfähiges Derivat davon oder ein Salz davon mit einer Verbindung der Formel



oder einem Salz davon umgesetzt und jeweils, wenn erwünscht, eine verfahrensgemäss oder auf andere Weise erhältliche Verbindung I in freier Form oder in Salzform in eine andere Verbindung I überführt, ein verfahrensgemäss erhältliches Gemisch von Isomeren auftrennt und das gewünschte Isomere isoliert und/oder eine verfahrensgemäss erhältliche freie Verbindung I in ein Salz oder ein verfahrensgemäss erhältliches Salz einer Verbindung I in die freie Verbindung I oder in ein anderes Salz überführt.

Salze von Ausgangsmaterialien, die mindestens ein basisches Zentrum aufweisen, beispielsweise der Formel IIIb, sind entsprechende Säureadditionssalze, während Salze von Ausgangsstoffen, die eine acide Gruppe aufweisen, beispielsweise der Formel (IIIa), als Salze mit Basen vorliegen, jeweils wie in Zusammenhang mit entsprechenden Salzen der Formel I vorstehend aufgeführt.

In die Variable  $R_3$  überführbare Reste  $Z_1$  stellen beispielsweise Cyano, Mercapto, Halogen, die Gruppe  $-N_2^+ A^-$ , in der  $A^-$  ein von einer Säure abgeleitetes Anion bedeutet, Amino sowie von  $COOH$ ,  $SO_3H$ ,  $PO_3H_2$  oder  $PO_2H_2$  verschiedene funktionell abgewandelte Formen sowie N-geschütztes 5-Tetrazolyl.

Reaktionsfähige Derivate von Verbindungen der Formel IIIa sind beispielsweise davon abgeleitete aktivierte Ester oder reaktionsfähige Anhydride, ferner reaktionsfähige cyclische Amide.

Die vor- und nachstehend in den Varianten beschriebenen Umsetzungen werden in an sich bekannter Weise durchgeführt, z.B. in Ab- oder üblicherweise in Anwesenheit eines geeigneten Lösungs- oder Verdünnungsmittels oder eines Gemisches derselben, wobei man je nach Bedarf unter Kühlen, bei Raumtemperatur oder unter Erwärmen, z.B. in einem Temperaturbereich von etwa  $-80^\circ\text{C}$  bis zur Siedetemperatur des Reaktionsmediums, vorzugsweise von etwa  $-10^\circ$  bis etwa  $+200^\circ\text{C}$ , und, falls erforderlich, in einem geschlossenen Gefäss, unter Druck, in einer Inertgasatmosphäre und/oder unter wasserfreien Bedingungen arbeitet.

#### Verfahrensvariante a):

In 5-Tetrazolyl  $R_3$  überführbare Reste  $Z_1$  sind beispielsweise Cyano oder geschütztes 5-Tetrazolyl.

Zur Herstellung von Verbindungen der Formel I, worin  $R_3$  5-Tetrazolyl bedeutet, geht man beispielsweise von Ausgangsmaterial der Formel II aus, worin  $Z_1$  Cyano bedeutet, und setzt dieses mit einem Azid, wie  $HN_3$  oder insbesondere einem Salz, wie Alkalimetallsalz, davon oder mit einem Organozinnazid, wie Tri(nieder)alkyl- oder Triarylzinnazid, um. Bevorzugte Azide sind beispielsweise Natrium- und Kaliumazid sowie Tri- $C_1$ - $C_4$ -alkyl-, z.B. Triethyl- oder Tributylzinnazid, und Triphenylzinnazid. Bevorzugt wird die Tetrazol-5-yl-Bildung mit solchen Verbindungen der Formel II durchgeführt, worin  $R_2$  von Carboxy verschieden ist.

Als Schutzgruppen von geschütztem 5-Tetrazolyl kommen die üblicherweise in der Tetrazolchemie verwendeten Schutzgruppen in Frage, insbesondere Triphenylmethyl, gegebenenfalls, z.B. durch Nitro, substituiertes Benzyl, wie 4-Nitrobenzyl, Niederalkoxymethyl, wie Methoxy- und Ethoxymethyl, Niederalkylthiomethyl, wie Methylthiomethyl, Silyl, wie Triniederalkylsilyl, z.B. Dimethyl-tert-butyl- und Triisopropyl-silyl, sowie 2-Cyanoethyl, ferner Niederalkoxyniederalkoxymethyl, wie 2-Methoxyethoxymethyl, Benzyloxymethyl sowie Phenacyl.

Die Abspaltung der Schutzgruppen erfolgt in Anlehnung an bekannte Methoden, beispielsweise wie in J. Green, Protective Groups in Organic Synthesis, Wiley-Interscience (1980) beschrieben. So wird z.B. die Tri-

phenylmethylgruppe üblicherweise durch Hydrolyse, insbesondere in Gegenwart einer Säure, oder Hydrogenolyse in Gegenwart eines Hydrierungskatalysators, 4-Nitrobenzyl z.B. durch Hydrogenolyse in Gegenwart eines Hydrierungskatalysators, Methoxy- oder Ethoxymethyl z.B. durch Behandeln mit einem Triniederalkyl-, wie Triethyl- oder Tributyl-zinn-bromid, Methylthiomethyl z.B. durch Behandeln mit Trifluoressigsäure, Silyreste z.B. durch Behandeln mit Fluoriden, wie Tetraniederalkylammoniumfluoriden, z.B. Tetrabutylammoniumfluorid, oder Alkalimetallfluoriden, z.B. Natriumfluorid, oder 2-Cyanoethyl z.B. durch Hydrolyse, beispielsweise mit Natronlauge, 2-Methoxyethoxymethyl z.B. durch Hydrolyse, z.B. mit Salzsäure, Benzyloxymethyl und Phenacyl z.B. durch Hydrogenolyse in Gegenwart eines Hydrierungskatalysators abgespalten.

Ein in  $R_3 = SO_3H$  überführbarer Rest ist beispielsweise die Mercaptogruppe. Eine solche Gruppe aufweisende Ausgangsverbindungen der Formel II werden beispielsweise durch an sich bekannte Oxidationsverfahren zu solchen Verbindungen der Formel I oxidiert, worin  $R_3 SO_3H$  ist. Als Oxidationsmittel kommen beispielsweise anorganische Persäuren, wie Persäuren von Mineralsäuren, z.B. Periodsäure oder Perschwefelsäure, organische Persäuren, wie entsprechende Percarbon- oder Persulfonsäuren, z.B. Perameisen-, Peressig-, Trifluorperessig- bzw. Perbenzoesäure oder p-Toluolpersulfonsäure, oder Gemische aus Wasserstoffperoxid und Säuren, z.B. Gemisch aus Wasserstoffperoxid mit Essigsäure, in Betracht.

Häufig führt man die Oxidation in Gegenwart von geeigneten Katalysatoren durch, wobei als Katalysatoren geeignete Säuren, wie gegebenenfalls substituierte Carbonsäuren, z.B. Essigsäure oder Trifluoressigsäure, oder Übergangsmetalloxide, wie Oxide von Elementen der VII. Nebengruppe, z.B. Vanadium-, Molybdän- oder Wolframoxid, zu nennen sind. Die Oxidation wird unter milden Bedingungen, z.B. bei Temperaturen von etwa  $-50^\circ$  bis etwa  $+100^\circ C$ , durchgeführt.

Unter einer in  $R_3 = PO_3H_2$  überführbaren Gruppe ist beispielsweise eine Gruppe  $N_2^+ A^-$  zu verstehen, wobei  $A^-$  für ein Anion einer Säure, wie Mineralsäure, steht. Derartige Diazoniumverbindungen werden beispielsweise in an sich bekannter Weise mit einem P(III)-Halogenid, wie  $PCl_3$  oder  $PBr_3$ , umgesetzt und hydrolytisch aufgearbeitet, wobei solche Verbindungen der Formel I erhältlich sind, worin  $R_3 PO_3H_2$  ist.

Als in Halogenalkylsulphamoyl  $R_3$  überführbarer Rest  $Z_1$  kommt beispielsweise primäres Amino in Frage.

Zur Herstellung von Verbindungen der Formel I, worin  $R_3$  Halogenalkylsulphamoyl bedeutet, setzt man beispielsweise entsprechende Aniline mit einer üblicherweise reaktionsfähig veresterten Halogenalkylsulfonsäure um, wobei gegebenenfalls in Gegenwart einer Base gearbeitet wird. Als bevorzugte reaktionsfähig veresterte Halogensulfonsäure kommt das entsprechende Halogenid, wie Chlorid oder Bromid, in Frage.

Ein in  $R_3 = COOH$  überführbarer Rest  $Z_1$  steht beispielsweise für funktionell abgewandeltes Carboxy, wie Cyano, verestertes oder amidiertes Carboxy, Hydroxymethyl oder Formyl.

Verestertes Carboxy ist beispielsweise mit einem gegebenenfalls substituierten aliphatischen, cycloaliphatischen oder aromatischen Alkohol verestertes Carboxy. Ein aliphatischer Alkohol ist beispielsweise ein Niederalkanol, wie Methanol, Ethanol, Propanol, Isopropanol, n-Butanol, sec- oder tert.-Butanol, während als cycloaliphatischer Alkohol beispielsweise ein 3- bis 8-gliedriges Cycloalkanol, wie Cyclopentanol, -hexanol oder -heptanol, in Frage kommt. Ein aromatischer Alkohol ist beispielsweise ein Phenol oder heterocyclischer Alkohol, welche jeweils gegebenenfalls substituiert sein können, insbesondere Hydroxypyridin, z.B. 2-, 3- oder 4-Hydroxypyridin. Carboxy kann ebenfalls mit einem silyliertem Alkohol verestert sein und bedeutet insbesondere Tri-( $C_1-C_4$ )-alkylsilyl-( $C_1-C_4$ )-alkoxy-carbonyl, insbesondere Trimethylsilylethoxycarbonyl.

Amidiertes Carboxy ist beispielsweise Carbamoyl, durch Hydroxy, Amino oder gegebenenfalls substituiertes Phenyl monosubstituiertes, durch Niederalkyl mono- oder disubstituiertes oder durch 4- bis 7-gliedriges Alkylen bzw. 3-Aza-, 3-Niederalkylaza-, 3-Oxo- oder 3-Thiaalkylen disubstituiertes Carbamoyl. Als Beispiele sind Carbamoyl, N-Mono- oder N,N-Diniederalkylcarbamoyl, wie N-Methyl-, N-Ethyl-, N,N-Dimethyl-, N,N-Diethyl- oder N,N-Dipropylcarbamoyl, Pyrrolidino- oder Piperidinocarbonyl, Morpholino-, Piperazino- bzw. 4-Methylpiperazino- sowie Thiomorpholinocarbonyl, Anilinocarbonyl oder durch Niederalkyl, Niederalkoxy und/oder Halogen substituiertes Anilinocarbonyl zu nennen.

Bevorzugtes funktionell abgewandeltes Carboxy ist beispielsweise Niederalkoxycarbonyl, wie Methoxy- oder Ethoxycarbonyl, Tri-( $C_1-C_4$ )-alkylsilyl-( $C_1-C_4$ )-alkoxy-carbonyl, insbesondere Trimethylsilylethoxycarbonyl, oder Cyano. Verbindungen der Formel I, worin  $R_3$  Carboxy ist, können beispielsweise ausgehend von Verbindungen der Formel II, worin  $Z_1$  funktionell abgewandeltes Carboxy bedeutet, in an sich bekannter Weise, beispielsweise durch Hydrolyse, insbesondere in Gegenwart einer Base, im Falle von entsprechenden Tri-( $C_1-C_4$ )-alkylsilyl-( $C_1-C_4$ )-alkoxy-carbonylderivaten z.B. durch Behandeln mit einem Ammoniumfluorid, wie Tetraniederalkylammonium-, z.B. Tetra-n-butyl-ammonium-fluorid, oder im Falle von Benzyloxycarbonylderivaten durch Hydrogenolyse in Gegenwart eines Hydrierungskatalysators, bzw. ausgehend von solchen Verbindungen der Formel II, worin  $Z_1$  Hydroxymethyl oder Formyl bedeutet, unter Verwendung üblicher Oxidationsmittel, durch Oxidation hergestellt werden.

Die Oxidation erfolgt beispielsweise in einem inerten Lösungsmittel, wie einer Niederalkancarbonsäure z.B. Essigsäure, einem Keton, z.B. Aceton, einem Ether, z.B. Tetrahydrofuran, einem heterocyclischen Aromat

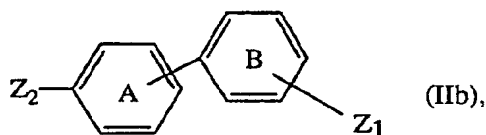
ten, z.B. Pyridin, oder Wasser oder einem Gemisch davon, erforderlichenfalls unter Kühlen oder Erwärmen, z.B. von etwa 0° bis etwa 150°C. Als Oxidationsmittel kommen beispielsweise oxidierende Übergangsmetallverbindungen, insbesondere solche mit Elementen der I., VI., oder VIII. Nebengruppe, in Frage. Als Beispiele seien genannt: Silberverbindungen, wie Silbernitrat, -oxid oder -picolinat, Chromverbindungen, wie Chromtrioxid oder Kaliumdichromat, Manganverbindungen, wie Kaliumpermanganat, Tetrabutylammonium- oder Benzyl(triethyl)ammoniumpermanganat. Weitere Oxidationsmittel sind beispielsweise geeignete Verbindungen mit Elementen der 4. Hauptgruppe, wie Bleidioxid, oder Halogen-Sauerstoff-Verbindungen, wie Natriumiodat oder Kaliumperiodat.

So wird beispielsweise Hydroxymethyl und Formyl zu Carboxy  $R_3$  oxidiert.

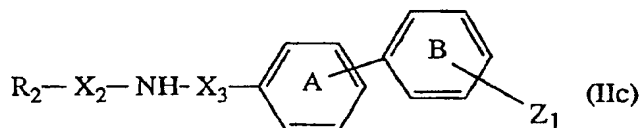
Vorzugsweise eignet sich diese Variante zur Herstellung solcher Verbindungen der Formel I, worin die Variablen Bedeutungen haben, die von ungesättigten Resten verschieden sind.

Als Basen kommen beispielsweise Alkalimetall-hydroxide, -hydride, -amide, -alkanolate, -carbonate, -triphenylmethyle, -diniederalkylamide, -aminoalkylamide oder -niederalkylsilylamine, Naphthalinamine, Niederalkylamine, basische Heterocyklen, Ammoniumhydroxide, sowie carbocyclische Amine in Frage. Beispielfhaft seien Natriumhydroxid, -hydrid, -amid, Natriummetholat, -ethylat, Kalium-tert-butylat, -carbonat, Lithium-triphenylmethyld, -diisopropylamid, Kalium-3-(aminopropyl)-amid, -bis-(trimethylsilyl)-amid, Dimethylaminonaphthalin, Di- oder Triethylamin, oder Ethyl-diisopropylamin, N-Methyl-piperidin, Pyridin, Benzyltrimethyl-ammoniumhydroxid, 1,5-Diazabicyclo[4.3.0]non-5-en (DBN) sowie 1,8-Diaza-bicyclo[5.4.0] undec-7-en (DBU) genannt.

Das Ausgangsmaterial der Formel II ist beispielsweise zugänglich, indem man eine Verbindung der Formel  $R_2-X_2-NH_2$  (IIa) mit einer Verbindung der Formel



worin  $Z_2$  für  $-X_3-Z_4$  und  $Z_4$  für reaktionsfähiges verestertes Hydroxy steht, beispielsweise in Gegenwart einer Base, umgesetzt und die so erhältliche Verbindung der Formel



im nächsten Reaktionsschritt mit einer Verbindung der Formel IIIa, z.B. analog Variante b), umsetzt.

Reaktionsfähiges verestertes Hydroxy  $Z_4$  ist insbesondere mit einer starken anorganischen Säure oder organischen Sulfonsäure verestertes Hydroxy, beispielsweise Halogen, wie Chlor, Brom oder Iod, Sulfonyloxy, wie Hydroxysulfonyloxy, Halogensulfonyloxy, z.B. Fluorsulfonyloxy, gegebenenfalls, z.B. durch Halogen, substituiertes  $C_1-C_7$ -Alkansulfonyloxy, z.B. Methan- oder Trifluormethansulfonyloxy,  $C_5-C_7$ -Cycloalkansulfonyloxy, z.B. Cyclohexansulfonyloxy, oder gegebenenfalls, z.B. durch  $C_1-C_7$ -Alkyl oder Halogen, substituiertes Benzol-sulfonyloxy, z.B. p-Brombenzol- oder p-Toluolsulfonyloxy.

Verbindungen der Formel IIb ihrerseits sind beispielsweise aus EP 253,310 bekannt oder können in an sich bekannter Weise hergestellt werden. Verbindungen der Formel (IIa) sind im wesentlichen bekannt oder sind analog an sich bekannter Herstellungsverfahren zugänglich.

#### Verfahrensvariante b):

Aktivierte Ester von Verbindungen der Formel IIIa sind insbesondere am Verknüpfungskohlenstoffatom des veresterten Restes ungesättigte Ester, z.B. vom Vinylester-Typ, wie Vinylester (erhältlich z.B. durch Umeesterung eines entsprechenden Esters mit Vinylacetat; Methode des aktivierten Vinylesters), Carbamoylvinylester (erhältlich z.B. durch Behandeln der entsprechenden Säure mit einem Isoxazoliumreagens; 1,2-Oxazolium- oder Woodward-Methode) oder 1-Niederalkoxyvinylester (erhältlich z.B. durch Behandeln der entsprechenden Säure mit einem Niederalkoxyacetylen; Ethoxyacetylen-Methode), oder Ester vom Amidinotyp, wie N,N'-disubstituierte Amidinoester (erhältlich z.B. durch Behandeln der entsprechenden Säure mit einem geeigneten N,N'-disubstituierten Carbodiimid, z.B. N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid; Carbodiimid-Methode)

oder N,N-disubstituierte Amidinoester (erhältlich z.B. durch Behandeln der entsprechenden Säure mit einem N,N-disubstituierten Cyanamid; Cyanamid-Methode), geeignete Arylester, insbesondere durch elektronenanziehende Substituenten substituierte Phenylester (erhältlich z.B. durch Behandeln der entsprechenden Säure mit einem geeignet substituierten Phenol, z.B. 4-Nitrophenol, 4-Methylsulfonylphenol, 2,4,5-Trichlorphenol, 2,3,4,5,6-Pentachlorphenol oder 4-Phenyldiazophenol, in Gegenwart eines Kondensationsmittels, wie N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid; Methode der aktivierten Arylester), Cyanmethylester (erhältlich z.B. durch Behandeln der entsprechenden Säure mit Chloracetonitril in Gegenwart einer Base; Cyanmethylester-Methode), Thioester, insbesondere gegebenenfalls, z.B. durch Nitro, substituierte Phenylthioester (erhältlich z.B. durch Behandeln der entsprechenden Säure mit gegebenenfalls, z.B. durch Nitro, substituierten Thiophenolen, u.a. mit Hilfe der Anhydrid- oder Carbodiimid-Methode; Methode der aktivierten Thioester) oder insbesondere Amino- oder Amidoester (erhältlich z.B. durch Behandeln der entsprechenden Säure mit einer N-Hydroxyamino- bzw. N-Hydroxyamido-Verbindung und deren aktivierten Derivaten, z.B. N-Hydroxysuccinimid, N-Hydroxypiperidin, N-Hydroxyphthalimid, N-Hydroxy-5-norbomen- oder norboman-2,3-dicarbonsäureimid, 1-Hydroxybenzotriazol bzw. Benzotriazol-1-yloxy-phosphoniumsalzen oder Benzotriazol-1-yluroniumsalzen, oder 3-Hydroxy-3,4-dihydro-1,2,3-benzotriazin-4-on, z.B. nach der Anhydrid- oder Carbodiimid-Methode; Methode der aktivierten N-Hydroxyester).

Anhydride von Säuren können symmetrische oder vorzugsweise gemischte Anhydride dieser Säuren sein, z.B. Anhydride mit anorganischen Säuren, wie Säurehalogenide, insbesondere Säurechloride (erhältlich z.B. durch Behandeln der entsprechenden Säure mit Thionylchlorid, Phosphorpentachlorid oder Oxalylchlorid; Säurechloridmethode), Azide (erhältlich z.B. aus einem entsprechenden Säureester über das entsprechende Hydrazid und dessen Behandlung mit salpetriger Säure; Azidmethode), Anhydride mit Kohlensäurehalbestern, z.B. Kohlensäureniederalkylhalbestern (erhältlich z.B. durch Behandeln der entsprechenden Säure mit Chlormeisensäureniederalkylestern oder mit einem 1-Niederalkoxycarbonyl-2-niederalkoxy-1,2-dihydrochinolin, z.B. 1-Ethoxycarbonyl-2-ethoxy-1,2-dihydrochinolin; Methode der gemischten O-Alkylkohlsäureanhydride), Anhydride mit dihalogenerter, insbesondere dichlorierter Phosphorsäure (erhältlich z.B. durch Behandeln der entsprechenden Säure mit Phosphoroxychlorid; Phosphoroxychlorid-methode), Anhydride mit anderen Phosphorsäurederivaten (z.B. solchen, die man mit Phenyl-N-phenylphosphoramidochloridat erhalten kann) oder mit Phosphorigsäurederivaten, oder Anhydride mit organischen Säuren, wie gemischte Anhydride mit organischen Carbonsäuren (erhältlich z.B. durch Behandeln der entsprechenden Säure mit einem gegebenenfalls substituierten Niederalkan- oder Phenylniederalkancarbonsäurehalogenid, z.B. Phenylessigsäure-, Pivalinsäure- oder Trifluoressigsäurechlorid; Methode der gemischten Carbonsäureanhydride) oder mit organischen Sulfonsäuren (erhältlich z.B. durch Behandeln eines Salzes, wie eines Alkalimetallsalzes, der entsprechenden Säure mit einem geeigneten organischen Sulfonsäurehalogenid, wie Niederalkan- oder Aryl-, z.B. Methan- oder p-Toluolsulfonsäurechlorid; Methode der gemischten Sulfonsäureanhydride), sowie symmetrische Anhydride (erhältlich z.B. durch Kondensation der entsprechenden Säure in Gegenwart eines Carbodiimids oder von 1-Diethylaminopropin; Methode der symmetrischen Anhydride).

Geeignete cyclische Amide sind insbesondere Amide mit fünfgliedrigen Diazacyclen aromatischen Charakters, wie Amide mit Imidazolen, z.B. Imidazol (erhältlich z.B. durch Behandeln der entsprechenden Säure mit N,N'-Carbonyldiimidazol; Imidazol-Methode), oder Pyrazolen, z.B. 3,5-Dimethylpyrazol (erhältlich z.B. über das Säurehydrazid durch Behandeln mit Acetylaceton; Pyrazolid-Methode).

Die Kondensation zur Herstellung der Amidbindung kann in an sich bekannter Weise durchgeführt werden, beispielsweise wie in Standardwerken, wie Houben-Weyl, "Methoden der organischen Chemie", 4. Auflage, Band 15/II, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1974, "The Peptides" (Herausg. E. Gross und J. Meienhofer), Band 1 und 2, Academic Press, London und New York, 1979/1980, oder M. Bodanszky, "Principles of Peptide Synthesis", Springer-Verlag, Berlin 1984, beschrieben.

Die Kondensation kann in Gegenwart eines der üblichen Kondensationsmittel durchgeführt werden. Übliche Kondensationsmittel sind z.B. Carbodiimide, beispielsweise Diethyl-, Dipropyl-, N-Ethyl-N'-(3-dimethylaminopropyl)-carbodiimid oder insbesondere Dicyclohexylcarbodiimid, ferner geeignete Carbonylverbindungen, beispielsweise Carbonyldiimidazol, 1,2-Oxazoliumverbindungen, z.B. 2-Ethyl-5-phenyl-1,2-oxazolium-3'-sulfonat und 2-tert-Butyl-5-methylisoxazoliumperchlorat, oder eine geeignete Acylaminoverbindung, z.B. 2-Ethoxy-1-ethoxycarbonyl-1,2-dihydrochinolin, ferner aktivierte Phosphorsäurederivate, z.B. Diphenylphosphorylazid, Diethylphosphorylcyanid, Phenyl-N-phenylphosphoramidochloridat, Bis-(2-oxo-3-oxazolidinyl)-phosphinsäurechlorid oder 1-Benzotriazolyl-oxy-tris-(dimethylamino)-phosphonium-hexafluorophosphat.

Gewünschtenfalls wird eine organische Base zugegeben, z.B. ein Triniederalkylamin mit voluminösen Resten, z.B. Ethyldiisopropylamin, oder eine heterocyclische Base, z.B. Pyridin, 4-Dimethylaminopyridin oder bevorzugt N-Methylmorpholin.

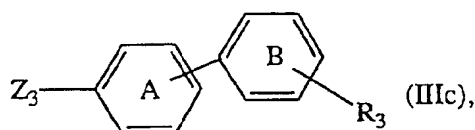
Die Kondensation von Säureanhydriden mit Aminen kann z.B. in Gegenwart von anorganischen Carbonaten, z.B. Alkalimetallcarbonaten oder -hydrogencarbonaten, wie Natrium- oder Kaliumcarbonat oder -hydro-

gencarbonat (üblicherweise zusammen mit einem Sulfat), erfolgen.

Die Kondensation wird vorzugsweise in einem inerten, polaren, aprotischen, vorzugsweise wasserfreien, Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemisch durchgeführt, beispielsweise in einem Carbonsäureamid, z.B. Formamid oder Dimethylformamid, einem halogenierten Kohlenwasserstoff, z.B. Methylenchlorid, Tetrachlorkohlenstoff oder Chlorbenzol, einem Keton, z.B. Aceton, cyclischen Ether, z.B. Tetrahydrofuran, einem Ester, z.B. Essigsäureethylester, oder einem Nitril, z.B. Acetonitril, oder in Mischungen davon, gegebenenfalls bei erniedrigter oder erhöhter Temperatur, z.B. in einem Temperaturbereich von etwa  $-40^{\circ}\text{C}$  bis etwa  $+100^{\circ}\text{C}$ , bevorzugt von etwa  $-10^{\circ}\text{C}$  bis etwa  $+50^{\circ}\text{C}$ , und gegebenenfalls unter Inertgas-, z.B. Stickstoffatmosphäre.

Reaktionsfähige Säurederivate können auch in situ gebildet werden.

Das Ausgangsmaterial der Formel IIIb kann man beispielsweise herstellen, indem man eine Verbindung der Formel IIa mit einer Verbindung der Formel



worin  $Z_3$ - $X_3$ - $Z_4$  und  $Z_4$  reaktionsfähiges verestertes Hydroxy bedeutet, insbesondere in Gegenwart einer der vorstehend aufgeführten Basen, umgesetzt. Zur Herstellung von Verbindungen der Formel IIIb, worin  $X_3$ - $\text{CH}_2$ - bedeutet, geht man z.B. von Verbindungen der Formel IIa aus und setzt diese mit Verbindungen der Formel IIIc um, worin  $Z_3$  Formyl bedeutet. Die so erhältlichen Schiff'schen Basen werden anschliessend mit Hilfe eines Reduktionsmittels, wie Natriumcyanoborhydrid, reduziert.

Reaktionsfähiges verestertes Hydroxy  $Z_4$  ist insbesondere mit einer starken anorganischen Säure oder organischen Sulfonsäure verestertes Hydroxy, beispielsweise Halogen, wie Chlor, Brom oder Iod, Sulfonyloxy, wie Hydroxysulfonyloxy, Halogensulfonyloxy, z.B. Fluorsulfonyloxy, gegebenenfalls, z.B. durch Halogen, substituiertes  $\text{C}_1$ - $\text{C}_7$ -Alkansulfonyloxy, z.B. Methan- oder Trifluormethansulfonyloxy,  $\text{C}_6$ - $\text{C}_7$ -Cycloalkansulfonyloxy, z.B. Cyclohexansulfonyloxy, oder gegebenenfalls, z.B. durch  $\text{C}_1$ - $\text{C}_7$ -Alkyl oder Halogen, substituiertes Benzolsulfonyloxy, z.B. p-Brombenzol- oder p-Toluolsulfonyloxy.

Eine verfahrensgemäss erhältliche erfindungsgemässe Verbindung kann in an sich bekannter Weise in eine andere erfindungsgemässe Verbindung übergeführt werden.

Eine Hydroxy aufweisende erfindungsgemässe Verbindung kann nach an sich bekannten Methoden verethert werden. Die Veretherung kann z.B. mit einem Alkohol, wie gegebenenfalls substituiertem Niederalkohol, oder einem reaktionsfähigen Ester desselben erfolgen. Als reaktionsfähige Ester der gewünschten Alkohole kommen beispielsweise solche mit starken anorganischen oder organischen Säuren in Frage, wie entsprechende Halogenide, Sulfate, Niederalkansulfonate oder gegebenenfalls substituierte Benzolsulfonate, z.B. Chloride, Bromide, Iodide, Methan-, Benzol- oder p-Toluol-sulfonate, in Betracht. Die Veretherung kann z.B. in Gegenwart einer Base, eines Alkalimetallhydrids, -hydroxids, -carbonats oder eines Amins, erfolgen. Umgekehrt können entsprechende Ether, wie Niederalkoxyverbindungen, z.B. mittels starker Säuren, wie Mineralsäuren, z.B. den Halogenwasserstoffsäuren Brom- oder Iodwasserstoffsäure, die vorteilhaft in Form von Pyridiniumhalogeniden vorliegen können, oder mittels Lewissäuren, z.B. Halogeniden von Elementen der 3. Hauptgruppe oder der entsprechenden Nebengruppen, gespalten werden. Diese Umsetzungen können, falls erforderlich, unter Kühlen oder Erwärmen, z.B. einem Temperaturbereich von etwa  $-20^{\circ}$  bis etwa  $100^{\circ}\text{C}$ , in An- oder Abwesenheit eines Lösungs- oder Verdünnungsmittels, unter Inertgas und/oder unter Druck und gegebenenfalls in einem geschlossenen Gefäss, durchgeführt werden.

Hydroxymethylgruppen aufweisende erfindungsgemässe Verbindungen können beispielsweise ausgehend von entsprechenden Carboxy oder verestertes Carboxy aufweisenden Verbindungen hergestellt werden, wobei entsprechende Verbindungen in an sich bekannter Weise reduziert werden, z.B. durch Reduktion mit einem gegebenenfalls komplexen Hydrid, wie einem Hydrid gebildet aus einem Element der 1. und 3. Hauptgruppe des Periodensystems der Elemente, z.B. Boranat oder Alanat, beispielsweise Lithiumborhydrid, Lithium-, Diisobutylaluminiumhydrid (gegebenenfalls ist ein nachgelagerter Reduktionsschritt unter Verwendung von Alkalimetall-, wie Natriumcyanoborhydrid, erforderlich), ferner Diboran.

Falls ein aromatischer Strukturbestandteil durch (Nieder-)Alkylthio substituiert ist (in  $\text{S(O)}_m\text{-R}$  steht m für 0), kann man dieses auf übliche Weise zu entsprechendem (Nieder-)Alkansulfinyl bzw. -sulfonyl oxidieren. Als geeignetes Oxidationsmittel für die Oxidation zur Sulfoxidstufe kommen beispielsweise anorganische Persäuren, wie Persäuren von Mineralsäuren, z.B. Periodsäure oder Perschwefelsäure, organische Persäuren, wie entsprechende Percarbon- oder Persulfonsäuren, z.B. Perameisen-, Peressig-, Trifluorperessig- bzw. Perbenzoesäure oder p-Toluolpersulfonsäure, oder Gemische aus Wasserstoffperoxid und Säuren, z.B. Gemisch

aus Wasserstoffperoxid mit Essigsäure, in Betracht.

Häufig führt man die Oxidation in Gegenwart von geeigneten Katalysatoren durch, wobei als Katalysatoren  
 5 geeignete Säuren, wie gegebenenfalls substituierte Carbonsäuren, z.B. Essigsäure oder Trifluoressigsäure, oder Übergangsmetalloxide, wie Oxide von Elementen der VII. Nebengruppe, z.B. Vanadium-, Molybdän- oder Wolframoxid, zu nennen sind. Die Oxidation wird unter milden Bedingungen, z.B. bei Temperaturen von etwa -50° bis etwa +100°C, durchgeführt.

Die Oxidation zur Sulfonstufe kann man auch mit Distickstofftetroxid als Katalysator in Gegenwart von  
 10 Sauerstoff bei tiefen Temperaturen entsprechend durchführen, ebenso wie die direkte Oxidation des (Nieder-)Alkylthio zum (Nieder-)Alkansulfonyl. Jedoch setzt man hierbei üblicherweise das Oxidationsmittel im Überschuss ein.

Weist eine der Variablen Amino auf, können entsprechende Verbindungen der Formel I, ihre Tautomeren oder Salze in an sich bekannter Weise N-alkyliert werden; ebenso können Carbamoyl bzw. Carbamoyl aufwei-  
 15 sende Reste N-alkyliert werden. Die (Aryl-)Alkylierung erfolgt z.B. mit einem reaktiven Ester eines (Aryl-)C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-Alkylhalogenids, z.B. -bromid oder -iodid, (Aryl-)C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-Alkylsulfonat, z.B. methansulfonat oder -p-toluolsulfonat, oder einem Di-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-alkylsulfat, z.B. Dimethylsulfat, vorzugsweise unter basischen Bedingungen, wie in Gegenwart von Natronlauge oder Kalilauge, und vorteilhaft eines Phasentransfer-Katalysators, wie Tetra-  
 20 butylammoniumbromid oder Benzyltrimethylammoniumchlorid, wobei indes stärker basische Kondensationsmittel, wie Alkalimetallamide, -hydride oder -alkoholate, z.B. Natriumamid, Natriumhydrid oder Natriumethanolat, erforderlich sein können. Ebenso kann Amino in an sich bekannter Weise, z.B. analog Variante b), acyliert werden.

In Verbindungen der Formel I, die als Substituenten eine veresterte oder amidierte Carboxygruppe aufweisen, kann man eine solche Gruppe z.B. mittels Hydrolyse, z.B. in Gegenwart eines basischen Mittels, oder  
 25 eines sauren Mittels, wie einer Mineralsäure, in eine freie Carboxygruppe überführen. Tert-Butyloxycarbonyl beispielsweise kann weiterhin z.B. in an sich bekannter Weise, wie durch Behandeln mit Trihalogen-, wie Trifluoressigsäure, und Benzyloxycarbonyl z.B. durch katalytische Hydrierung in Gegenwart eines Hydrierungskatalysators, z.B. in der nachstehend beschriebenen Weise, in Carboxy überführt werden.

Ferner kann man in Verbindungen der Formel I, die als Substituenten eine Carboxygruppe aufweisen, insbesondere sofern R<sub>3</sub> von Carboxy verschieden ist, diese z.B. durch Behandeln mit einem Alkohol, wie einem  
 30 Niederalkanol, in Gegenwart eines geeigneten Veresterungsmittels, wie eines sauren Reagens, z.B. einer anorganischen oder organischen Säure oder einer Lewissäure, z.B. Zinkchlorid, oder eines wasserbindenden Kondensationsmittels, z.B. eines Carbodiimids, wie N,N'-Dicyclohexyl-carbodiimid, oder durch Behandeln mit einem Diazoreagens, wie mit einem Diazoniederalkan, z.B. Diazomethan, in eine veresterte Carboxygruppe  
 35 überführen. Diese kann man auch erhalten, wenn man Verbindungen der Formel I, worin die Carboxygruppe in freier Form oder in Salz-, wie Ammonium- oder Metall-, z.B. Alkalimetall-, wie Natrium- oder Kaliumsalzform vorliegt, mit einem reaktionsfähigen Ester eines (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-)Alkylhalogenid, z.B. Methyl- oder Ethyl-bromid oder -iodid, oder einem organischen Sulfonsäureester, wie einem entsprechenden (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-)Alkylester, z.B. Methansulfonsäure- oder p-Toluolsulfonsäuremethylester oder -ethylester, behandelt.

Verbindungen der Formel I, die als Substituenten eine veresterte Carboxygruppe aufweisen, kann man  
 40 durch Umesterung, z.B. durch Behandeln mit einem Alkohol, üblicherweise einem höheren als dem der veresterten Carboxygruppe im Ausgangsmaterial entsprechenden Alkohol, in Gegenwart eines geeigneten Umesterungsmittels, wie eines basischen Mittels, z.B. eines Alkalimetall-(C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-)alkanoats, -(C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-)alkanolats oder -cyanids, wie Natriumacetat, -methanolat, -ethylat, -tert-butanolat oder -cyanid, oder eines geeigneten  
 45 sauren Mittels, gegebenenfalls unter Entfernung des entstehenden Alkohols, z.B. durch Destillation, in andere Esterverbindungen der Formel I umestern. Man kann auch von entsprechenden, sogenannten aktivierten Estern der Formel I ausgehen, die als Substituenten eine aktivierte veresterte Carboxygruppe aufweisen (siehe unten), und diese durch Behandeln mit einem (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-)Alkanol, in einen anderen Ester umwandeln.

Man kann in Verbindungen der Formel I, die als Substituenten die Carboxylgruppe enthalten, diese auch  
 50 zuerst in ein reaktionsfähiges Derivat, wie ein Anhydrid, inkl. ein gemischtes Anhydrid, wie ein Säurehalogenid, z.B. -chlorid (z.B. durch Behandeln mit einem Thionylhalogenid, z.B. -chlorid), oder ein Anhydrid mit einem Ameisensäureester, z.B. -(C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-)alkylester (z.B. durch Behandeln eines Salzes, wie eines Ammonium- oder Alkalimetallsalzes, mit einem Halogen-, wie Chlorameisensäureester, wie (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-)Alkyl-ester), oder in einen  
 55 aktivierten Ester, wie Cyanmethyl-, Nitrophenyl-, z.B. 4-Nitrophenyl-, oder Polyhalogenphenyl-, z.B. Penta-chlorphenylester (z.B. durch Behandeln mit einer entsprechenden Hydroxyverbindung in Gegenwart eines geeigneten Kondensationsmittels, wie N,N'-Dicyclohexyl-carbodiimid) überführen, und ein solches reaktionsfähiges Derivat dann mit einem Amin umsetzen und so zu Amidverbindungen der Formel I gelangen, die als Substituenten eine amidierte Carboxygruppe aufweisen. Dabei kann man diese direkt oder über Zwischenverbindungen erhalten; so kann man z.B. einen aktivierten Ester, wie einen 4-Nitrophenylester, einer Verbindung der Formel I mit einer Carboxygruppe zuerst mit einem 1-unsubstituierten Imidazol umsetzen und die so ent-



standene 1-Imidazolylcarbonylverbindung mit einem Amin in Reaktion bringen. Man kann aber auch andere, nicht-aktivierte Ester, wie (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)Alkylester von Verbindungen der Formel I, die als Substituenten z.B. (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>-)Alkoxycarbonyl aufweisen, mit Aminen zur Reaktion bringen.

Weist ein aromatischer Ring als Substituenten ein Wasserstoffatom auf, so kann dieses mit Hilfe eines Halogenierungsmittels in üblicher Weise durch ein Halogenatom ersetzt, z.B. mit Brom, Hypobromsäure, Acylhypobromite oder andere organische Bromverbindungen, z.B. N-Bromsuccinimid, N-Bromacetamid, N-Bromphthalimid, Pyridiniumperbromid, Dioxandibromid, 1,3-Dibrom-5,5-dimethylhydantoin, 2,4,4,6-Tetrabrom-2,5-cyclohexandien-1-on, bromiert bzw. mit elementarem Chlor, z.B. in einem halogenierten Kohlenwasserstoff, wie Chloroform, und unter Kühlen, z.B. bis auf etwa -10° bis etwa +100°C, chloriert werden.

Enthält ein aromatischer Ring in den erfindungsgemässen Verbindungen eine Aminogruppe, so kann diese in üblicher Weise diazotiert werden, z.B. durch Behandeln mit einem Nitrit, z.B. Natriumnitrit, in Gegenwart einer geeigneten Protonsäure, z.B. Mineralsäure, wobei die Reaktionstemperatur vorteilhaft unter etwa 5°C gehalten wird.

Die so erhältliche, in Salzform vorliegende Diazoniumgruppe kann man nach analogen Verfahren beispielsweise wie folgt substituieren: durch die Hydroxygruppe analog der Phenolverkochung in Gegenwart von Wasser, durch eine Alkoxygruppe durch Behandeln mit einem entsprechenden Alkohol, wobei Energie zugeführt werden muss; durch das Fluoratom analog der Schieman-Reaktion bei der Thermolyse von entsprechenden Diazoniumtetrafluorboraten; durch die Halogenatome Chlor, Brom oder Iod sowie die Cyanogruppe analog der Sandmeyer-Reaktion bei der Umsetzung mit entsprechenden Cu(I)-Salzen, zunächst unter Kühlen, z.B. auf etwa unter 5°C, und anschliessendem Erhitzen, z.B. auf etwa 60° bis etwa 150°C.

Enthalten die Verbindungen der Formel I ungesättigte Reste, wie (Nieder-)Alkenyl oder (Nieder-)Alkinyllgruppierungen, können diese in an sich bekannter Weise in gesättigte Reste überführt werden. So erfolgt beispielsweise die Hydrierung von Mehrfachbindungen durch katalytische Hydrierung in Gegenwart von Hydrierungskatalysatoren, wobei hierfür z.B. Nickel, wie Raney-Nickel, sowie Edelmetalle bzw. deren Derivate, z.B. Oxide, geeignet sind, wie Palladium, Platinoxid, die gegebenenfalls auf Trägermaterialien, z.B. auf Kohle oder Calciumcarbonat, aufgezogen sein können. Die Hydrierung kann vorzugsweise bei Drucken zwischen 1 und etwa 100 at und bei Raumtemperatur zwischen etwa -80° bis etwa 200°C, vor allem zwischen Raumtemperatur und etwa 100°C, durchgeführt werden. Die Reaktion erfolgt zweckmässig in einem Lösungsmittel, wie Wasser, einem Niederalkanol, z.B. Ethanol, Isopropanol oder n-Butanol, einem Ether, z.B. Dioxan, oder einer Niederalcarbonsäure, z.B. Essigsäure.

Weiterhin kann in Verbindungen der Formel I, worin z.B. einer der Reste R<sub>1</sub> und/oder X<sub>2</sub> Halogen, wie Chlor, aufweist, Halogen durch Umsetzung mit einem gegebenenfalls substituierten Amin, einem Alkohol oder Mercaptan ausgetauscht werden.

Die Erfindung betrifft insbesondere die in den Beispielen beschriebenen Verfahren.

Salze von Verbindungen der Formel I können in an sich bekannter Weise hergestellt werden. So erhält man beispielsweise Säureadditionssalze von Verbindungen der Formel I durch Behandeln mit einer Säure oder einem geeigneten Ionenaustauscherreagenz. Salze können in üblicher Weise in die freien Verbindungen überführt werden, Säureadditionssalze z.B. durch Behandeln mit einem geeigneten basischen Mittel.

Je nach Verfahrensweise bzw. Reaktionsbedingungen können die erfindungsgemässen Verbindungen mit salzbildenden, insbesondere basischen Eigenschaften, in freier Form oder bevorzugt in Form von Salzen erhalten werden.

Infolge der engen Beziehung zwischen der neuen Verbindung in freier Form und in Form ihrer Salze sind im Vorausgegangenen und nachfolgend unter der freien Verbindung oder ihren Salzen sinn- und zweckgemäss gegebenenfalls auch die entsprechenden Salze bzw. die freie Verbindung zu verstehen.

Die neuen Verbindungen einschliesslich ihrer Salze von salzbildenden Verbindungen können auch in Form ihrer Hydrate erhalten werden oder andere zur Kristallisation verwendete Lösungsmittel einschliessen.

Die neuen Verbindungen können, je nach der Wahl der Ausgangsstoffe und Arbeitsweisen, in Form eines der möglichen Isomeren oder als Gemische derselben, z.B. je nach der Anzahl der asymmetrischen Kohlenstoffatome, als reine optische Isomere, wie Antipoden, oder als Isomerengemische, wie Racemate, Diastereoisomerengemische oder Racematgemische, vorliegen. Beispielsweise weisen Verbindungen der Formel Ia, worin X<sub>2</sub> für die Gruppe der Formel Ib, in welcher q für 1 steht und X<sub>4</sub> und X<sub>5</sub> unterschiedliche Bedeutungen haben, steht, ein asymmetrisches C-Atom auf. In entsprechenden Verbindungen der Formel I, worin R<sub>2</sub> beispielsweise gegebenenfalls verestertes oder amidiertes Carboxy oder gegebenenfalls verethertes Hydroxy bedeutet, weist das betreffende asymmetrische C-Atom der Partialstruktur der Formel -X<sub>2</sub>-R<sub>2</sub> vorzugsweise die S-Konfiguration auf.

Erhaltene Racemate und Diastereomerengemische können auf Grund der physikalisch-chemischen Unterschiede der Bestandteile in bekannter Weise in die reinen Isomeren oder Racemate aufgetrennt werden, beispielsweise durch fraktionierte Kristallisation. Erhaltene Racemate lassen sich ferner nach bekannten

Methoden in die optischen Antipoden zerlegen, beispielsweise durch Umkristallisation aus einem optisch aktiven Lösungsmittel, Chromatographie an chiralen Adsorbentien, mit Hilfe von geeigneten Mikroorganismen, durch Spaltung mit spezifischen, immobilisierten Enzymen, über die Bildung von Einschlussverbindungen, z.B. unter Verwendung chiraler Kronenether, wobei nur ein Enantiomeres komplexiert wird, oder durch Überführung in diastereomere Salze, z.B. durch Umsetzung eines basischen Endstoffracemats mit einer optisch aktiven Säure, wie Carbonsäure, z.B. Wein- oder Apfelsäure, oder Sulfonsäure, z.B. Camphersulfonsäure, und Trennung des auf diese Weise erhaltenen Diastereomerengemisches, z.B. auf Grund ihrer verschiedenen Löslichkeiten, in die Diastereomeren, aus denen das gewünschte Enantiomere durch Einwirkung geeigneter Mittel freigesetzt werden kann. Vorteilhaft isoliert man das wirksamere Enantiomere.

Die Erfindung betrifft auch diejenigen Ausführungsformen des Verfahrens, nach denen man von einer auf irgendeiner Stufe des Verfahrens als Zwischenprodukt erhältlichen Verbindung ausgeht und die fehlenden Schritte durchführt oder einen Ausgangsstoff in Form eines Derivates bzw. Salzes und/oder seiner Racemate bzw. Antipoden verwendet oder insbesondere unter den Reaktionsbedingungen bildet.

Beim Verfahren der vorliegenden Erfindung werden vorzugsweise solche Ausgangsstoffe verwendet, welche zu den eingangs als besonders wertvoll geschilderten Verbindungen führen. Neue Ausgangsstoffe, die speziell für die Herstellung der erfindungsgemässen Verbindungen entwickelt wurden, ihre Verwendung und Verfahren zu ihrer Herstellung bilden ebenfalls einen Gegenstand der Erfindung, wobei die Variablen R, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, X<sub>1</sub>, X<sub>2</sub>, X<sub>3</sub>, X<sub>4</sub>, X<sub>5</sub>, m, p, q, und r die für die jeweils bevorzugten Verbindungsgruppen der Formel I angegebenen Bedeutungen haben. Insbesondere sind Verbindungen der Formel IIa, ihre Tautomeren und Salze, worin Z, Cyano bedeutet, als Ausgangsmaterial bevorzugt.

Die Erfindung betrifft ebenfalls die Verwendung der Verbindungen der Formel I oder von pharmazeutisch verwendbaren Salzen von solchen Verbindungen mit salzbildenden Eigenschaften, insbesondere als pharmakologische, in erster Linie Angiotensin-II-antagonisierende Wirksubstanzen. Dabei kann man sie, vorzugsweise in Form von pharmazeutisch verwendbaren Zubereitungen, in einem Verfahren zur prophylaktischen und/oder therapeutischen Behandlung des tierischen oder menschlichen Körpers, insbesondere als Angiotensin-II-Antagonisten, verwenden.

Die Erfindung betrifft gleichfalls pharmazeutische Präparate, die die erfindungsgemässen Verbindungen oder pharmazeutisch verwendbare Salze derselben als Wirkstoffe enthalten, sowie Verfahren zu ihrer Herstellung.

Bei den erfindungsgemässen pharmazeutischen Präparaten, welche die erfindungsgemässe Verbindung oder pharmazeutisch verwendbare Salze davon enthalten, handelt es sich um solche zur enteralen, wie oralen, ferner rektalen, und parenteralen Verabreichung an Warmblüter(n), wobei der pharmakologische Wirkstoff allein oder zusammen mit einem pharmazeutisch anwendbaren Trägermaterial enthalten ist. Die tägliche Dosierung des Wirkstoffes hängt von dem Alter und dem individuellen Zustand sowie von der Applikationsweise ab.

Die neuen pharmazeutischen Präparate enthalten z.B. von etwa 10 % bis etwa 80 %, vorzugsweise von etwa 20 % bis etwa 60 %, des Wirkstoffs. Erfindungsgemässe pharmazeutische Präparate zur enteralen bzw. parenteralen Verabreichung sind z.B. solche in Dosis-einheitenformen, wie Dragées, Tabletten, Kapseln oder Suppositorien, ferner Ampullen. Diese werden in an sich bekannter Weise, z.B. mittels konventioneller Misch-, Granulier-, Dragier-, Lösungs- oder Lyophilisierungsverfahren hergestellt. So kann man pharmazeutische Präparate zur oralen Anwendung erhalten, indem man den Wirkstoff mit festen Trägerstoffen kombiniert, ein erhaltenes Gemisch gegebenenfalls granuliert, und das Gemisch bzw. Granulat, wenn erwünscht oder notwendig, nach Zugabe von geeigneten Hilfsstoffen zu Tabletten oder Dragée-Kernen verarbeitet.

Geeignete Trägerstoffe sind insbesondere Füllstoffe, wie Zucker, z.B. Lactose, Saccharose, Mannit oder Sorbit, Cellulosepräparate und/oder Calciumphosphate, z.B. Tricalciumphosphat oder Calciumhydrogenphosphat, ferner Bindemittel, wie Stärkekleister, unter Verwendung z.B. von Mais-, Weizen-, Reis- oder Kartoffelstärke, Gelatine, Tragakanth, Methylcellulose und/oder Polyvinylpyrrolidon, wenn erwünscht, Sprengmittel, wie die obengenannten Stärken, ferner Carboxymethylstärke, quervernetztes Polyvinylpyrrolidon, Agar, Alginsäure oder ein Salz davon, wie Natriumalginat, Hilfsmittel sind in erster Linie Fließ-, Fließregulier- und Schmiermittel, z.B. Kieselsäure, Talk, Stearinsäure oder Salze davon, wie Magnesium- oder Calciumstearat, und/oder Polyethylenglykol. Dragée-Kerne werden mit geeigneten, gegebenenfalls Magensaftresistenten Überzügen versehen, wobei man u.a. konzentrierte Zuckerlösungen, welche gegebenenfalls arabischen Gummi, Talk, Polyvinylpyrrolidon, Polyethylenglykol und/oder Titandioxid enthalten, Lacklösungen in geeigneten organischen Lösungsmitteln oder Lösungsmittelgemische oder, zur Herstellung von Magensaft-resistenten Überzügen, Lösungen von geeigneten Cellulosepräparaten, wie Acetylcellulosephthalat oder Hydroxypropylmethylcellulosephthalat, verwendet. Den Tabletten oder Dragée-Überzügen können Farbstoffe oder Pigmente, z.B. zur Identifizierung oder zur Kennzeichnung verschiedener Wirkstoffdosen, beigelegt werden.

Weitere oral anwendbare pharmazeutische Präparate sind Steckkapseln aus Gelatine, sowie weiche,

geschlossene Kapseln aus Gelatine und einem Weichmacher, wie Glycerin oder Sorbitol. Die Steckkapseln können den Wirkstoff in Form eines Granulates, z.B. im Gemisch mit Füllstoffen, wie Lactose, Bindemitteln, wie Stärken, und/oder Gleitmitteln, wie Talk oder Magnesiumstearat, und gegebenenfalls Stabilisatoren, enthalten. In weichen Kapseln ist der Wirkstoff vorzugsweise in geeigneten Flüssigkeiten, wie fetten Ölen, Paraffinöl oder flüssigen Polyethylenglykolen, gelöst oder suspendiert, wobei ebenfalls Stabilisatoren zugefügt sein können.

Als rektal anwendbare pharmazeutische Präparate kommen z.B. Suppositorien in Betracht, welche aus einer Kombination des Wirkstoffs mit einer Suppositoriengrundmasse bestehen. Als Suppositoriengrundmasse eignen sich z.B. natürliche oder synthetisch Triglyceride, Paraffinkohlenwasserstoffe, Polyethylenglykole oder höhere Alkanole. Ferner können auch Gelatine-Rektalkapseln verwendet werden, die eine Kombination des Wirkstoffs mit einem Grundmassenstoff enthalten. Als Grundmassenstoffe kommen z.B. flüssige Triglyceride, Polyethylenglykole oder Paraffinkohlenwasserstoffe in Frage.

Zur parenteralen Verabreichung eignen sich in erster Linie wässrige Lösungen eines Wirkstoffs in wasserlöslicher Form, z.B. eines wasserlöslichen Salzes, ferner Suspensionen des Wirkstoffs, wie entsprechende ölige Injektionssuspensionen, wobei man geeignete lipophile Lösungsmittel oder Vehikel, wie fette Öle, z.B. Sesamöl, oder synthetische Fettsäureester, z.B. Ethyloleat oder Triglyceride, verwendet oder wässrige Injektionssuspensionen, welche viskositätserhöhende Stoffe, z.B. Natrium-carboxymethylcellulose, Sorbit und/oder Dextran, und gegebenenfalls auch Stabilisatoren enthalten.

Die Dosierung des Wirkstoffes hängt von der Warmblüter-Spezies, dem Alter und dem individuellen Zustand sowie der Applikationsweise ab. Im Normalfall ist für einen etwa 75 kg schweren Patienten bei oraler Applikation eine ungefähre Tagesdosis von etwa 10 mg bis etwa 250 mg zu veranschlagen.

Die nachfolgenden Beispiele illustrieren die oben beschriebene Erfindung; sie sollen jedoch diese in ihrem Umfang in keiner Weise einschränken. Temperaturen werden in Celsiusgraden angegeben.

Folgende Laufmittelsysteme für die Chromatographie werden in den nachfolgenden Beispielen verwendet:

30

35

40

45

50

55

<u>Neutrale Systeme</u>		
5	N1 Ethylacetat/Hexan	2:1
	N2 Ethylacetat/Hexan	1:1
	N3 Ethylacetat/Hexan	1:2
10	N4 Ethylacetat/Hexan	1:4
	N5 Ethylacetat/Hexan	1:9
	N6 CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> /Methanol	95:5
15	N7 CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> /Methanol	9:1
	N8 CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> /Methanol	4:1
	N9 CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> /Methanol	2:1
20	N10 CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> /Methanol	1:1
<u>Basische Systeme</u>		
	B1 CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> /Methanol/konzentriertes NH <sub>3</sub>	40:10:1
	B2 CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> /Methanol/konzentriertes NH <sub>3</sub>	50:10:1
25	B3 CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> /Methanol/konzentriertes NH <sub>3</sub>	60:10:1
	B4 CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> /Methanol/konzentriertes NH <sub>3</sub>	80:10:1
	B5 CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> /Methanol/konzentriertes NH <sub>3</sub>	100:10:1
30	B6 Ethylacetat/Ethanol/konzentriertes NH <sub>3</sub>	24:12:4
	B7 Toluol/Isopropanol/konzentriertes NH <sub>3</sub>	170:30:2
<u>Saure Systeme</u>		
35	S1 CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> /Methanol/Wasser/Essigsäure	150:50:10:1
	S2 Toluol/Isopropanol/Essigsäure	170:30:2

40 Mit basischen (d. h. konzentriertes Ammoniak enthaltenden) Laufminelsystemen chromatographierte Produkte mit sauren funktionellen Gruppen werden nach der Chromatographie in einem organischen Lösungsmittel, z. B. in Diethylether, Essigsäureethylester oder Dichlormethan, aufgenommen. Sodann wird dieses organische Gemisch nacheinander mit (ca. 1 N-) Salzsäure, Wasser und gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen und die organische Phase getrocknet und eingedampft. Auf diese Weise erhält man das Produkt mit der freigesetzten sauren funktionellen Gruppe.

45 Beispiel 1: N-Carboxymethyl-N-pentanoyl-N-[(2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl)]-amin

50 1,2 g N-(2'-Cyano-biphenyl-4-ylmethyl)-N-methoxycarbonylmethyl-N-pentanoyl-amin, 2,18 g Tributylzinna-  
 zid und 40 ml Xylol werden 24 Stunden unter Rückfluss erhitzt. Dann wird das Reaktionsgemisch eingeengt,  
 der Rückstand mit 1 N-Natronlauge versetzt, dieses Gemisch 10 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und  
 dann mit Diethylether extrahiert, die wässrige Phase sauer gestellt und anschliessend mit Diethylether extra-  
 hiert, diese zweite etherische Phase mit Sole gewaschen, getrocknet und eingeengt und das Rohprodukt mit-  
 tels Flashchromatographie (100 g Kieselgel; System B1) gereinigt. Amorphes Produkt [R<sub>f</sub>-Wert: 0,29  
 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/Methanol/konzentriertes Ammoniak = 30:10:1)].

Das Ausgangsmaterial kann beispielsweise wie folgt erhalten werden:

55 a) 2'-Cyano-4-formyl-biphenyl

250 g 4-Brommethyl-2'-cyano-biphenyl, 150 g Natriumacetat und 2,51 l Eisessig werden über Nacht unter  
 Rückfluss erhitzt. Das Gemisch wird anschliessend im Hochvakuum eingeengt und der Rückstand in Ethyl-  
 acetat aufgenommen. Man extrahiert nacheinander mit Wasser, Natriumhydrogencarbonatlösung und  
 Sole und dampft am Rotationsverdampfer ein. Das Rohprodukt wird in 3,1 l Ethanol gelöst, die Lösung mit  
 430 ml 2 N-Natronlauge versetzt, das Gemisch über Nacht bei Raumtemperatur gerührt und dann ein-

geengt und der Rückstand in Ethylacetat aufgenommen. Das Gemisch wird nacheinander mit Wasser und Sodalösung gewaschen und eingeengt. Der Rückstand wird in Hexan suspendiert, die Suspension abgenutscht und der Filterkuchen gewaschen und 20 Stunden bei 60° im Hochvakuum getrocknet. Man erhält so das 2'-Cyano-4-hydroxymethyl-biphenyl in Form eines weissen Pulvers [<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): 4,58 ppm (d, 2 H); 5,3 ppm (t, 1 H); 7,6 bis 8,0 ppm (m, 8 H)].

Eine Lösung von 53 ml Oxalylchlorid in 21 Dichlormethan wird auf -60° gekühlt. Bei dieser Temperatur wird eine Lösung von 88 ml Dimethylsulfoxid in 150 ml Dichlormethan zugetropft und das Gemisch 2 Minuten nachgerührt. Dann wird bei -60° eine Lösung von 117 g 2'-Cyano-4-hydroxymethyl-biphenyl in 1 l Dichlormethan zugetropft. Nach beendeter Zugabe (nach ca. 5 Minuten) wird das Gemisch 15 Minuten nachgerührt. Dann werden 390 ml Triethylamin zugetropft. Man rührt das Gemisch 2 Minuten bei -60° nach, lässt es dann auf Raumtemperatur erwärmen und giesst es auf Wasser. Das Gemisch wird mit Dichlormethan extrahiert und die organische Phase nacheinander mit verdünnter Salzsäure und Sole gewaschen, getrocknet und eingeengt. Der Rückstand wird in Hexan suspendiert, die Suspension abgenutscht, der Filterkuchen gewaschen und das so erhaltene Produkt im Hochvakuum bei 60° getrocknet (Elementaranalyse: 80,7 % C; 4,5 % H; 6,7 % N; 7,7 % O).

b) N-(2'-Cyanobiphenyl-4-ylmethyl)-N-methoxycarbonylmethyl-amin

Ein Gemisch aus 2,0 g 2'-Cyano-4-formyl-biphenyl, 1,22 g 2-Aminoethansäuremethylesterhydrochlorid, 9,6 g Molekularsieb 5A und 26 ml Tetrahydrofuran wird 36 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und dann auf 0 bis 5° abgekühlt. Es werden 680 mg Natriumcyanoborhydrid (90 %), gelöst in 4,8 ml Methanol, zugegeben. Das Gemisch wird 24 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und dann im Vakuum eingeengt. Das Rohprodukt wird mittels Flashchromatographie (180 g Kieselgel; Essigsäureethylester/Petrolether = 1:1) gereinigt [<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): 3,63 ppm (s, 3 H); 3,79 ppm (s, 2 H); 7,4 bis 8,0 ppm (m, 10 H); 2,6 ppm (1 H)].

c) N-(2'-Cyanobiphenyl-4-ylmethyl)-N-methoxycarbonylmethyl-N-pentanoyl-amin

0,96 g N-(2'-Cyanobiphenyl-4-ylmethyl)-N-methoxycarbonylmethyl-amin werden in 9 ml Dichlormethan gelöst. Die Lösung wird mit 1,7 ml Triethylamin und anschliessend bei 0° mit 1,5 ml Pentanoylchlorid versetzt. Man rührt bei Raumtemperatur über Nacht und dampft dann zur Trockne ein. Der Rückstand wird in Diethylether aufgenommen und das etherische Gemisch nacheinander mit Natriumhydrogencarbonatlösung und Sole gewaschen. Flashchromatographie (180 g Kieselgel; Essigsäureethylester/Petrolether = 1:1) liefert das Produkt in Form eines weissen Pulvers [R<sub>F</sub>-Wert: 0,68 (System N2)].

Beispiel 2: (S)-N-(1-Carboxyethyl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin

Analog Beispiel 1 wird ausgehend von 1,24 g N-Valeryl-N-[(2'-cyanobiphenyl-4-yl)methyl]-(L)-alaninmethylester und 2,73 g Tributylzinnazid wird nach Flashchromatographie (B3) und anschliessendem Umkristallisieren aus Essigester das Produkt als weisses Pulver erhalten. Smp.: 115° (Zers.).

Das Ausgangsmaterial kann beispielsweise wie folgt erhalten werden:

a) N-[(2'-Cyanobiphenyl-4-yl)-methyl]-(L)-alaninmethylester ausgehend von 2,0 g 2'-Cyanobiphenyl-4-carbaldehyd, 1,34 g (L)-Alaninmethylester-Hydrochlorid, 680 mg Natriumcyanoborhydrid und 2,4 g Molekularsieb 5 A und anschliessender Flashchromatographie mit dem System N3. (DC: System N1) R<sub>F</sub>-Wert: 0,59.

b) N-Valeryl-N-[(2'-cyanobiphenyl-4-yl)-methyl]-(L)-alaninmethylester ausgehend von 1,65 g N-[(2'-Cyanobiphenyl)-methyl]-(L)-alaninmethylester, 2,7 ml Triethylamin und 2,35 ml n-Valeriansäurechlorid und anschliessender Flashchromatographie (N2). (DC: System N2) R<sub>F</sub>-Wert: 0,62.

Beispiel 3: (S)-N-(1-Methoxycarbonylethyl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)-biphenyl-4-ylmethyl]-amin

0,3 g Säure aus Beispiel 2 werden in 5 ml Methylalkohol gelöst, mit 0,5 ml Salzsäure in Methylalkohol versetzt und während 24 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wird darauf eingeengt, in Methylenechlorid aufgenommen, mit Wasser extrahiert, die organische Phase getrocknet und am Rotationsverdampfer eingeengt. Nach Flashchromatographie (B1) erhält man das Produkt. Smp. des amorphen Materials: 57-59°.

Beispiel 4:

N-[1-Carboxy-2-(4-fluorphenyl)-ethyl]-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)-biphenyl-4-ylmethyl]-amin

Ausgehend von 2,3 g N-Valeryl-N-[(2'-cyanobiphenyl-4-yl)-methyl]-(DL)-p-fluorphenylalaninmethylester und 3,25 g Tributylzinnazid wird nach Flashchromatographie (B1) das Produkt nach Lyophilisation aus

tert.-Butylalkohol erhalten. FAB-MS:  $m/e = 502 (M+H)^+$ .

Das Ausgangsmaterial kann beispielsweise wie folgt erhalten werden:

5 N-[(2'-Cyanobiphenyl-4-yl)-methyl]-(DL)-p-fluorphenylalaninmethylester ausgehend von 2,33 g 2'-Cyano-biphenyl-4-carbaldehyd, 2,63 g (DL)-p-Fluorphenylalaninmethylester, 790 mg Natriumcyanoborhydrid und 11,0 g Molekularsieb 5 A und anschliessender Flashchromatographie mit System N3. (DC: System N2)  $R_f$ -Wert: 0,36.

10 N-Valeryl-N-[(2'-cyanobiphenyl-4-yl)-methyl]-(DL)-p-fluorphenylalaninmethylester ausgehend von 2,1 g N-[(2'-Cyanobiphenyl-4-yl)-methyl]-(DL)-p-fluorphenylalaninmethylester, 1,0 ml Triethylamin und 0,85 ml n-Valeriansäurechlorid und anschliessender Flashchromatographie (N3). (DC: System N2)  $R_f$ -Wert: 0,64.

#### Beispiel 5:

N-[2-(4-Fluorphenyl)-1-methoxycarbonyl-ethyl]-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin

15 Analog Beispiel 3 ausgehend von 1,29 g N-Valeryl-N-[(2'-(1H-tetrazol-5-yl)-biphenyl-4-yl)-methyl]-(DL)-p-fluorphenylalanin gemäss Beispiel 4. FAB-MS:  $m/e = 516 (M+H)^+$ .

#### Beispiel 6:

20 N-[2-(4-Fluorphenyl)-1-hydroxymethyl-ethyl]-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin

0,5 g N-Valeryl-N-[(2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-yl)-methyl]-(DL)-p-fluorphenylalanin-methylester aus Beispiel 5 werden in 5 ml Tetrahydrofuran bei  $-70^\circ$  mit 1,9 ml Diisobutylaluminiumhydrid versetzt. Nach 20 Minuten gibt man 0,2 ml Methylalkohol zu und lässt auf Raumtemperatur aufwärmen. Das Reaktionsgemisch wird 25 mit Ether und Wasser versetzt, die organische Phase abgetrennt, mit Sole gewaschen, getrocknet und eingeeengt. Flashchromatographie (B2) liefert den entsprechenden Aldehyd. Dieser wird bei  $0^\circ$  in 5 ml Ethylalkohol mit 27 mg Natriumborhydrid versetzt und während 3,5 Stunden bei dieser Temperatur gerührt. Nach Abfiltrieren und Einengen wird das Produkt durch Flashchromatographie (N8) und Lyophilisieren aus tert.-Butylalkohol erhalten. FAB-MS:  $m/e = 488 (M+H)^+$ .

30 Beispiel 7: N-(2'-Carboxybiphenyl-4-ylmethyl)-N-[1-carboxy-2-(4-fluorphenyl)-ethyl]-N-pentanoyl-amin

N-Valeryl-N-[(2'-carboxybiphenyl-4-yl)-methyl]-(DL)-p-fluorphenylalanin-methylester werden in 10 ml Methylalkohol und 3 ml Wasser mit 0,45 ml 2N NaOH versetzt. Man rührt über Nacht bei Raumtemperatur und 35 neutralisiert anschliessend mit 0,45 ml 2N Salzsäure. Nach Flashchromatographie (B1) und Lyophilisieren aus tert.-Butanol erhält man das amorphe Produkt. FAB-MS:  $m/e = 478 (M+H)^+$ .

#### Beispiel 8:

N-(2'-Carboxybiphenyl-4-ylmethyl)-N-[2-(4-fluorphenyl)-1-methoxy-carbonyl-ethyl]-N-pentanoyl-amin

40 840 mg N-Valeryl-N-[(2'-(trimethylsilylethoxycarbonyl)biphenyl-4-yl)-methyl]-(DL)-p-fluorphenylalanin-methylester werden in 10 ml Dimethylformamid mit 15,6 ml einer 0,5 M Lösung von Tetrabutylammoniumfluorid in Tetrahydrofuran versetzt und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wird eingeeengt, in Essigester aufgenommen, mit Wasser und Sole gewaschen, getrocknet und eingeeengt. Nach 45 Flashchromatographie (B4) und Lyophilisieren aus tert.-Butanol erhält man das Produkt. FAB-MS:  $m/e = 492 (M+H)^+$ .

Das Ausgangsmaterial kann beispielsweise wie folgt erhalten werden:

14,2 g 4-Methyl-2'-carboxybiphenyl (EP 253,310) werden in 60 ml Acetonitril und 10,7 ml Pyridin gelöst und 11,4 ml Trimethylsilylethanol zugegeben. Man versetzt mit bei  $0^\circ$  15,1 g Dicyclohexylcarbodiimid und rührt 50 bei dieser Temperatur während 3 Stunden. Darauf wird das Reaktionsgemisch im Hochvakuum eingedampft, mit Ether versetzt und Dicyclohexylharnstoff abfiltriert. Nach Flashchromatographie (Essigester/Hexan 95:5) erhält man das 4-Methyl-2'-(trimethylsilylethoxycarbonyl)biphenyl als leicht gelbliches Oel. (DC: Essigester-/Hexan 95:5)  $R_f$ -Wert: 0,42.

312 mg 4-Methyl-2'-(trimethylsilylethoxycarbonyl)biphenyl, 178 mg N-Bromsuccinimid, 5 mg Azoisobutyronitril und 15 ml Tetrachlorkohlenstoff werden eine Stunde zum Rückfluss erhitzt. Nach Abkühlen wird das 55 Gemisch eingedampft. Flashchromatographie (Essigester/Hexan 95:5) liefert 4-Brommethyl-2'-(trimethylsilylethoxycarbonyl)biphenyl als leicht gelbliches Oel.  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CFCl}_3$ ): 0 ppm (s, 9 H), 0,7 ppm (t, 2 H), 4,5 ppm (s, 2 H), 7,1-8 ppm Aromaten.

2,8 g 4-Brommethyl-2'-(trimethylsilylethoxycarbonyl)biphenyl und 1,17 g wasserfreies Natriumacetat werden in Eisessig über Nacht bei  $65^\circ$  gerührt und anschliessend 3 Stunden unter Rückfluss gekocht. Das

Reaktionsgemisch wird eingedampft, der Rückstand in Essigester aufgenommen, mit Wasser und Natriumhydrogencarbonat gewaschen, die organische Phase getrocknet und eingengt. Der Rückstand wird in 25 ml Ethanol vorgelegt, 6,3 ml 1N NaOH zugegeben und 30 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Das Gemisch wird im Vakuum eingedampft, mit Essigester versetzt, mit Wasser und Sole gewaschen, getrocknet und eingedampft. Flashchromatographie (N4) liefert 4-Hydroxymethyl-2-(trimethylsilylethoxycarbonyl)biphenyl als farblores Öl. <sup>1</sup>H-NMR (DMSO): 0 ppm (s, 9 H), 0,75 ppm (t, 2 H), 4,1 ppm (t, 2 H), 4,73 ppm (d, 2 H), 5,27 ppm (t, 1H), 7,2-7,7 ppm Aromaten.

2'-(Trimethylsilylethoxycarbonyl)biphenyl-4-carbaldehyd wird analog Beispiel 1 a) erhalten ausgehend von 6,5 g 4-Hydroxymethyl-2'-(trimethylsilylethoxycarbonyl)-biphenyl, 1,87 ml Oxalylchlorid, 3,1 ml Dimethylsulfid und 13,8 ml Triethylamin und anschliessender Flashchromatographie mit Methylenchlorid. <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 0 ppm (s, 9 H), 0,8 ppm (t, 2 H), 4,2 ppm (t, 2 H), 7,2-8,1 ppm Aromaten, 10,1 ppm (s, 1 H).

Analog Beispiel 1 b) erhält man ausgehend von 1,0 g 2'-(Trimethylsilylethoxycarbonyl)-biphenyl-4-carbaldehyd, 3,0 g Molekularsieb 5 A, 0,715 g (D,L)-p-Fluorphenylalaninmethylester-Hydrochlorid und 215 mg Natriumcyanoborhydrid und anschliessender Flashchromatographie (N3) N-[(2'-(Trimethylsilylethoxy-carbonyl)biphenyl-4-yl)-methyl]-(D,L)-p-fluorphenylalanin-methylester. (DC: N3) R<sub>F</sub>-Wert: 0,64.

Analog Beispiel 1 c) erhält man ausgehend von 0,8 g N-[(2'-(Trimethylsilylethoxycarbonyl)biphenyl-4-yl)-methyl]-(D,L)-p-fluorphenylalanin-methylester, 0,29 ml Triethylamin und 0,25 ml Valerylchlorid nach Flashchromatographie (N3) N-Valeryl-N-[(2'-(trimethylsilylethoxycarbonyl)biphenyl-4-yl)-methyl]-(D,L)-p-fluorphenylalaninmethylester. (DC: N3) R<sub>F</sub>-Wert = 0,65.

#### Beispiel 9: (S)-N-(2'-Carboxybiphenyl-4-ylmethyl)-N-(1-hydroxymethyl-2-phenylethyl)-N-pentanoyl-amin

290 mg N-[3-(p-Fluorphenyl)-1-hydroxy-2-propyl]-N-[2'-(trimethylsilylethoxycarbonyl)-4-yl-methyl]-valeriansäureamid werden in 3 ml Dimethylformamid während 20 Stunden bei Raumtemperatur mit 5,82 ml einer 0,5 molaren Lösung von Tetrabutylammoniumfluorid in Tetrahydrofuran behandelt. Das Gemisch wird im Vakuum eingengt, in Essigester aufgenommen, mit Wasser und Sole gewaschen und eingengt. Nach Flashchromatographie (N7) und Lyophilisation erhält man das Produkt als weisses Pulver. FAB-MS: m/e = 446 (M+H)<sup>+</sup>.

Das Ausgangsmaterial kann beispielsweise wie folgt erhalten werden:

Analog Beispiel 1 b) erhält man ausgehend von 1,5 g 2'-(Trimethylsilylethoxycarbonyl)-biphenyl-4-carbaldehyd, 4,5 g Molekularsieb 5 A, 0,694 g (D,L)-3-Phenyl-2-amino-propan-1-ol und 321 mg Natriumcyanoborhydrid nach Flashchromatographie (B5) N-[(2'-(Trimethylsilylethoxycarbonyl)biphenyl-4-yl)-methyl]-3-(p-fluorphenyl)-2-aminopropan-1-ol. <sup>1</sup>H-NMR (DMSO): 0 ppm (2 s, 9 H), 0,73 ppm (2 t, 2 H), 2 ppm (b, 1 H), 2,73 ppm (m, 3 H), 3,3 ppm (m, 2 H), 3,83 ppm (s, 2 H), 4,1 ppm (2 t, 2 H), 4,6 ppm (t, 1 H), 7,15-7,8 ppm, m (8 H).

Analog Beispiel 1 c) erhält man ausgehend von 365 mg N-[(2'-(Trimethylsilylethoxycarbonyl)biphenyl-4-yl)-methyl]-3-(phenyl)-2-amino-propan-1-ol, 0,136 ml Triethylamin, 0,112 ml Valerylchlorid und anschliessender Flashchromatographie (N3) N-[3-(Phenyl)-1-hydroxy-2-propyl]-N-[(2'-(trimethylsilylethoxycarbonyl)-4-yl-methyl]-valeriansäureamid. FAB-MS: m/e = 546 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Beispiel 10:

#### (S)-N-(2'-Carboxybiphenyl-4-ylmethyl)-N-(1-hydroxymethyl-2-imidazol-4-yl-ethyl)-N-pentanoyl-amin

Analog Beispiel 9 erhält man das Produkt ausgehend von 272 mg N-[3-(Imidazol-4-yl)-1-hydroxy-2-propyl]-N-[(2'-(trimethylsilylethoxycarbonyl)biphenyl-4-yl)-methyl]-valeriansäureamid und 5,54 ml Tetrabutylammoniumfluoridlösung nach Flashchromatographie (B1). FAB-MS (M+H)<sup>+</sup>=436.

Das Ausgangsmaterial kann beispielsweise analog Beispiel 9 wie folgt erhalten werden:

Umsetzung von 1,5 g 2'-(Trimethylsilylethoxycarbonyl)biphenyl-4-carbaldehyd, 0,984 g 3-(Imidazol-4-yl)-2-(S)-amino-propan-1-ol-dihydrochlorid, 321 mg Natriumcyanoborhydrid und 4,5 g Molekularsieb 5 A liefert nach Flashchromatographie (B5) N-[(2'-(Trimethylsilylethoxycarbonyl)biphenyl-4-yl)-methyl]-3-(imidazol-4-yl)-2-aminopropan-1-ol. (DC) R<sub>F</sub>-Wert (0,36).

Umsetzung von 0,45 g N-[(2'-(Trimethylsilylethoxycarbonyl)biphenyl-4-yl)-methyl]-3-(imidazol-4-yl)-2-(S)-amino-propan-1-ol, 0,152 ml Triethylamin und 0,132 ml Valerylchlorid liefert nach Flashchromatographie (Methylenchlorid-Methanol-conc. Ammoniak: 120-10-1) N-[3-(Imidazol-4-yl)-1-hydroxy-2-propyl]-N-[(2'-(trimethylsilylethoxycarbonyl)biphenyl-4-yl)-methyl]-valeriansäureamid. Bei der Aufarbeitung wird die wässrige Phase leicht basisch gestellt. FAB-MS: m/e = 536 (M+H)<sup>+</sup>.

Beispiel 11: (R)-N-(1-Carboxyethyl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin

5 Analog Beispiel 1 wird das Produkt hergestellt ausgehend von 0,84 g N-Valeryl-N-[(2'-cyano-biphenyl-4-yl)-methyl]-(D)-alanin-methylester und 731 mg Tributylzinnazid und anschliessender Flashchromatographie (B1). FAB-MS: m/e = 408 (M+H)<sup>+</sup>.

Das Ausgangsmaterial kann beispielsweise analog Beispiel 1 b) erhalten werden:

10 Umsetzung von 2,0 g 2'-Cyanobiphenyl-4-carbaldehyd, 9,6 g Molekularsieb 5 A, 1,34 g (D)-Alaninmethylester-Hydrochlorid und 680 mg Natriumcyanoborhydrid liefert nach Flashchromatographie (N3) N-[(2'-Cyanobiphenyl-4-yl)-methyl]-(D)-alaninmethylester. <sup>1</sup>H-NMR (DMSO): 1,21 ppm (d, 3 H), 3,63 ppm (s, 3 H), 3,75 ppm (dd, 1 H), 4,56 ppm (d, 2 H), 4,58 ppm (d, 2 H), 5,31 ppm (t, 1 H), 7,4-8 ppm Aromaten.

15 Umsetzung analog Beispiel 1 c) von 1,25 g N-[(2'-Cyanobiphenyl-4-yl)-methyl]-(D)-alaninmethylester, 2,1 ml Triethylamin und 1,8 ml n-Valeriansäurechlorid liefert nach Flashchromatographie (N3) N-Valeryl-N-[(2'-cyano-biphenyl-4-yl)-methyl]-(D)-alaninmethylester (DC: N2) R<sub>F</sub>-Wert: 0,61.

Beispiel 12:(1S),(2S)-N-(1-Carboxy-2-methyl-but-1-yl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin

20 Das Produkt kann ausgehend von 2,0 g N-Valeryl-N-[(2'-cyanobiphenyl-4-yl)-methyl]-(L)-isoleucinmethylester und 3,19 g Tributylzinnazid und anschliessender Flashchromatographie (B1) hergestellt werden. FAB-MS (M+H)<sup>+</sup> = 450.

Das Ausgangsmaterial kann beispielsweise analog Beispiel 1 b) erhalten werden:

25 Die Umsetzung von 2,0 g 2'-Cyanobiphenyl-4-carbaldehyd, 9,6 g Molekularsieb 5 A, 1,76 g (L)-Isoleucinmethylester-Hydrochlorid und 680 mg Natriumcyanoborhydrid liefert nach Flashchromatographie (Essigester-Hexan 1:3) den N-[(2'-Cyanobiphenyl-4-yl)-methyl]-(L)-isoleucinmethylester. <sup>1</sup>H-NMR (DMSO): 1,21 ppm (d, 3 H), 3,63 ppm (s, 3 H), 3,75 (dd, 1 H), 4,56 ppm (d, 2 H), 4,58 ppm (d, 2 H), 5,31 ppm (t, 1 H), 7,4-8 ppm Aromaten.

30 Die Umsetzung analog Beispiel 1 c) von 1,80 g N-[(2'-Cyanobiphenyl-4-yl)-methyl]-(L)-isoleucinmethylester, 2,7 ml Triethylamin und 2,35 ml n-Valeriansäurechlorid liefert nach Flashchromatographie (N4) den N-Valeryl-N-[(2'-cyano-biphenyl-4-yl)-methyl]-(L)-isoleucinmethylester. (DC: N3) R<sub>F</sub>-Wert: 0,43.

Beispiel 13:(1S),(2S)-N-(1-Methoxycarbonyl-2-methyl-but-1-yl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin

35 Das Produkt kann erhalten werden analog Beispiel 3 ausgehend von 200 mg N-Valeryl-N-[(2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-yl)-methyl]-(L)-isoleucin und anschliessender Flashchromatographie (B1). FAB-MS: m/e = 464 (M+H)<sup>+</sup>.

Beispiel 14: (S)-N-(1-Carboxybut-1-yl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin

40 Das Produkt kann analog Beispiel 1 ausgehend von 0,30 g N-Valeryl-N-[(2'-cyano-biphenyl-4-yl)-methyl]-(L)-norvalin-methylester und 490 mg Tributylzinnazid und anschliessender Flashchromatographie (B1) hergestellt werden. FAB-MS (M+H)<sup>+</sup> = 436.

45 Das Ausgangsmaterial kann beispielsweise analog Beispiel 1 b) erhalten werden: Die Umsetzung von 2,0 g 2'-Cyanobiphenyl-4-carbaldehyd, 9,6 g Molekularsieb 5 A, 1,34 g (L)-Norvalinmethylester-Hydrochlorid und 680 mg Natriumcyanoborhydrid liefert nach Flashchromatographie (N3) den N-[(2'-Cyanobiphenyl-4-yl)-methyl]-(L)-norvalin-methylester. <sup>1</sup>H-NMR (DMSO): 0,83 ppm (t, 3 H), 1,33 ppm (m, 2 H), 1,55 ppm (m, 2 H), 3,62 ppm (s, 3 H), 3,1 ppm (m, 1 H), 7,3-8 ppm Aromaten.

50 Die Umsetzung analog Beispiel 1 c) von 1,5 g N-[(2'-Cyanobiphenyl-4-yl)-methyl]-(L)-norvalinmethylester, 2,35 ml Triethylamin und 2,15 ml n-Valeriansäurechlorid liefert nach Flashchromatographie (Essigester-Hexan: 1-3) den N-Valeryl-N-[(2'-cyanobiphenyl-4-yl)-methyl]-(L)-norvalinmethylester (DC:B1) R<sub>F</sub>-Wert: 0,9.

Beispiel 15:(S)-N-(1-Methoxycarbonylbut-1-yl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)-biphenyl-4-ylmethyl]-amin

Das Produkt kann analog Beispiel 3 erhalten werden ausgehend von 200 mg der Verbindung gemäss Beispiel 14 und anschliessender Flashchromatographie (B1). FAB-MS: m/e=464 (M+H)<sup>+</sup>.



**Beispiel 16:****(S)-N-(1-Carboxy-2-methyl-prop-1-yl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)-biphenyl-4-ylmethyl]-amin**

5

Das Produkt kann hergestellt werden ausgehend von 1,40 g N-Valeryl-N-[(2'-cyanobiphenyl-4-yl)-methyl]-(L)-valinmethylester und 2,25 g Tributylzinnazid und anschliessender Flashchromatographie (B1). FAB-MS (M+H)<sup>+</sup> = 436, Schmelzintervall 105-115° (aus Ethylacetat).

Das Ausgangsmaterial kann beispielsweise analog Beispiel 1 b) erhalten werden:

10

Umsetzung von 0,5 g 2'-Cyanobiphenyl-4-carbaldehyd, 2,5 g Molekularsieb 5 A, 0,815 g (L)-Valinmethylester-Hydrochlorid und 180 mg Natriumcyanoborhydrid liefert nach Flashchromatographie (N3) den N-[(2'-Cyanobiphenyl-4-yl)-methyl]-(L)-valinmethylester. (DC: N3) R<sub>F</sub>-Wert: 0,5.

Umsetzung analog Beispiel 1 c) von 1,15 g N-[(2'-Cyanobiphenyl-4-yl)-methyl]-(L)-valinmethylester, 0,625 ml Triethylamin und 0,56 ml n-Valeriansäurechlorid liefert nach Flashchromatographie (N3) den N-Valeryl-N-[(2'-cyanobiphenyl-4-yl)-methyl]-(L)-valinmethylester. (DC: N2) R<sub>F</sub>-Wert: 0,63.

15

**Beispiel 17: (S)-N-(1-Carboxyethyl)-N-hexanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin**

20

Das Produkt kann hergestellt werden ausgehend von 2,4 g N-Caproyl-N-[(2'-cyanobiphenyl-4-yl)-methyl]-(L)-alaninmethylester und 4,05 g Tributylzinnazid und anschliessender Flashchromatographie (B1). FAB-MS: m/e = 422 (M+H)<sup>+</sup>.

Das Ausgangsmaterial kann beispielsweise analog Beispiel 2 erhalten werden:

Umsetzung von 2,0 g N-[(2'-Cyanobiphenyl-4-yl)-methyl]-(L)-alaninmethylester, 1,23 ml Triethylamin, und 1,22 ml n-Caproylchlorid liefert den N-Caproyl-N-[(2'-cyanobiphenyl-4-yl)-methyl]-(L)-alanin-methylester. (DC: N2) R<sub>F</sub>-Wert: 0,5.

25

**Beispiel 18: (S)-N-Butanoyl-N-(1-carboxyethyl)-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin**

30

Das Produkt kann hergestellt werden ausgehend von 2,25 g N-Butyryl-N-[(2'-cyanobiphenyl-4-yl)-methyl]-(L)-alaninmethylester und 4,11 g Tributylzinnazid und anschliessender Flashchromatographie (B1). FAB-MS: m/e = 394 (M+H)<sup>+</sup>.

Das Ausgangsmaterial kann beispielsweise analog Beispiel 2 erhalten werden:

Umsetzung von 2,0 g N-[(2'-Cyanobiphenyl-4-yl)-methyl]-(L)-alaninmethylester, 1,23 ml Triethylamin und 0,92 ml n-Buttersäurechlorid liefert den N-Butyryl-N-[(2'-cyanobiphenyl-4-yl)-methyl]-(L)-alanin-methylester. (DC: N2) R<sub>F</sub>-Wert: 0,5.

35

**Beispiel 19: (S)-N-(1-Carboxyprop-1-yl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin**

40

Das Produkt kann hergestellt werden ausgehend von 0,68 g N-Valeryl-N-[(2'-cyanobiphenyl-4-yl)-methyl]-(L)-2-aminobuttersäuremethylester und 1,15 g Tributylzinnazid. Kristallisation aus Ether. Smp.: 102- 104°. FAB-MS (M+H)<sup>+</sup> = 422.

Das Ausgangsmaterial kann beispielsweise analog Beispiel 1 b) erhalten werden:

Umsetzung von 3,0 g 2'-Cyanobiphenyl-4-carbaldehyd, 14,5 g Molekularsieb 5 A, 2,23 g (L)-2-Aminobuttersäure-Hydrochlorid und 1075 mg Natriumcyanoborhydrid liefert nach Flashchromatographie (N3) den N-[(2'-cyanobiphenyl-4-yl)-methyl]-(L)-2-aminobuttersäuremethylester. <sup>1</sup>H-NMR (DMSO): 0,88 ppm (t, 3 H), 1,62 ppm (m, 2 H), 2,53 ppm (b, 1 H), 3,15 ppm (m, 1 H), 3,63 ppm (s, 3 H), 3,62 ppm (d, 2 H), 3,81 ppm (d, 1 H).

45

Umsetzung analog Beispiel 1 c) von 0,54 g N-[(2'-Cyanobiphenyl-4-yl)-methyl]-(L)-2Aminobuttersäuremethylester, 0,33 ml Triethylamin und 0,29 ml N-Valeriansäurechlorid liefert den N-Valeryl-N-[(2'-cyano-biphenyl-4-yl)-methyl]-(L)-2-aminobuttersäuremethylester. (DC: N2) R<sub>F</sub>-Wert: 0,52.

50

**Beispiel 20:****(S)-N-(1-Carboxy-2-cyclohexyl-ethyl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin**

55

Das Produkt kann hergestellt werden ausgehend von 4,0 g N-Valeryl-N-[(2'-cyanobiphenyl-4-yl)-methyl]-(L)-cyclohexylalaninmethylester und 5,8 g Tributylzinnazid und anschliessender Flashchromatographie (B1). FAB-MS (M+H)<sup>+</sup> = 490.

Das Ausgangsmaterial kann beispielsweise analog Beispiel 1 b) erhalten werden:

Umsetzung von 9,35 g 2'-Cyanobiphenyl-4-carbaldehyd, 46 g Molekularsieb 5 A, 10,0 g (L)-Cyclohexylalaninmethylester-Hydrochlorid und 3,3 g Natriumcyanoborhydrid liefert nach Flashchromatographie (N3) den N-[(2'-Cyanobiphenyl-4-yl)-methyl]-(L)-cyclohexylalaninmethylester. (DC: N3) R<sub>F</sub>-Wert: 0,45.

Umsetzung analog Beispiel 1 c) von 9,0 g N-(2'-Cyanobiphenyl-4-ylmethyl)-(L)-cyclohexylalaninmethylester, 4,33 g Triethylamin und 3,75 ml n-Valeriansäurechlorid liefert nach Flashchromatographie (N3) den N-Valeryl-N-[(2'-cyano-biphenyl-4-yl)-methyl](L)-cyclohexylalanin-ester-methylester. (DC: N3) R<sub>F</sub>-Wert: 0,55.

#### Beispiel 21:

(S)-N-(2-Cyclohexyl-1-methoxycarbonyl-ethyl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1-H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin

Das Produkt kann erhalten werden analog Beispiel 3 ausgehend von 1,02 g der Verbindung aus Beispiel 20. FAB-MS: m/e = 504 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Beispiel 22:

(R)-N-(1-Carboxy-2-methyl-prop-1-yl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin

Das Produkt kann hergestellt werden analog Beispiel 11 ausgehend von 3,8 g N-Valeryl-N-[(2'-cyano-biphenyl-4-yl)-methyl](D)-valinmethylester und 6,17 g Tributylzinnazid und anschliessender Flashchromatographie (N8). FAB-MS (M+H)<sup>+</sup> = 436.

Das Ausgangsmaterial kann beispielsweise analog Beispiel 1 b) erhalten werden:

Umsetzung von 4,0 g 2'-Cyanobiphenyl-4-carbaldehyd, 19,3 g Molekularsieb 5 A, 3,8 g (D)-Valinmethylester-Hydrochlorid und 1,43 g Natriumcyanoborhydrid liefert nach Flashchromatographie (N3) den N-[(2'-cyanobiphenyl-4-yl)-methyl](D)-Valinmethylester. (DC: N2) R<sub>F</sub>-Wert: 0,56.

Umsetzung analog Beispiel 1 c) von 3,2 g N-[(2'-Cyanobiphenyl)-4-yl-methyl](D)-valinmethylester, 1,82 ml Triethylamin und 1,6 ml N-Valeriansäurechlorid liefert nach Flashchromatographie (N2) den N-Valeryl-N-[(2'-cyano-biphenyl-4-yl)methyl](D)-valinmethylester. FAB-MS: m/e = 407 (M+H)<sup>+</sup>.

Beispiel 23: N-(2-Methoxyethyl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin

Unter Ueberleiten eines schwachen Stickstoffstromes wird eine Lösung von 1,6 g (4,5 mMol) rohem N-[(2'-Cyanobiphenyl-4-yl)-methyl]-N-(2-methoxyethyl)-valeriansäureamid und 1,8 g (5,5 mMol) Tri-n-butylzinnazid in 15 ml o-Xylol während 20-24 Stunden unter Rückfluss erhitzt. Nach dem Abkühlen wird die Lösung mit ca. 30 ml Toluol verdünnt, mit 15 ml 1N wässriger Natronlauge versetzt und während 2 Stunden intensiv gerührt. Die wässrige Phase wird abgetrennt und mit 16 ml 1N wässriger Salzsäure sauer gestellt. Das ausgefällte Produkt wird durch Extraktion mit Äthylacetat isoliert. Man erhält so die rohe Titelverbindung als Öl, das aus wenig Äthylacetat kristallisiert, Smp. 120-122°.

Das Ausgangsmaterial kann beispielsweise wie folgt hergestellt werden:

a) 4-[N-(2-Methoxyethyl)-aminomethyl]-2'-cyanobiphenyl

Eine Lösung von 5,45 g (20 mMol) 4-Brommethyl-2'-cyanobiphenyl in 40 ml 1,4-Dioxan wird mit 7,5 g (100 mMol) 2-Methoxyethylamin versetzt und hierauf 8-10 Stunden unter Rückfluss zum Sieden erhitzt. Nach dem gründlichen Eindampfen im Wasserstrahlvakuum wird der Eindampfrückstand in 60 ml 2N Salzsäure gelöst und mit 60 ml Ether extrahiert. Die salzsaure Lösung wird abgetrennt und mit conc. Natronlauge alkalisch gestellt. Das ausgefallene Öl wird mit Ether extrahiert, die Etherlösung mit Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingedampft. Man erhält so die rohe Titelverbindung als Öl, das in wenig Ether gelöst und mit einer methanolischen Lösung von Salzsäure-Gas versetzt wird. Das so erhaltene kristalline Hydrochlorid wird aus 2-Propanol umkristallisiert und schmilzt bei 174-176°.

b) N-[(2'-Cyanobiphenyl-4-yl)methyl]-N-(2-methoxyethyl)-n-valeriansäureamid

Zu einem Gemisch von 3,7 g (12,2 mMol) 4-[N-(2-Methoxyethyl)-aminomethyl]-2'-cyanobiphenyl-Hydrochlorid und 3,1 g (31 mMol) Triethylamin in 50 ml 1,4-Dioxan werden unter Rühren und Kühlen mit Eiswasser 1,5 g (15 mMol) n-Valerylchlorid getropft. Die Suspension wird 4-6 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach dem Eindampfen im Wasserstrahlvakuum wird das Reaktionsgemisch zwischen 20 ml Wasser und 200 ml Äthylacetat verteilt. Die organische Phase wird nacheinander mit je 10 ml 2N Salzsäure, gesättigter NaHCO<sub>3</sub>-Lösung und Sole gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft. Die so erhaltene Titelverbindung wird als Öl erhalten (R<sub>F</sub>-Wert: 0,51 im System B7) und kann roh weiter umgesetzt werden.

Beispiel 24: N-(2-Benzoyloxyethyl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin

6,5 g (15,2 mMol) rohes N-(2-Benzoyloxyethyl)-N-[(2'-cyanobiphenyl-4-yl)-methyl]-n-valeriansäureamid und 6,1 g Tri-n-butylzinnazid werden analog Beispiel 23 umgesetzt und aufgearbeitet. Man erhält so die rohe Titel-

verbindung, die nach Umkristallisation aus wenig Ethylacetat bei 109-110° schmilzt.

Das Ausgangsmaterial kann beispielsweise auf folgende Weise hergestellt werden:

5 a) 4-[N-(2-Benzoyloxyethyl)-aminomethyl]-2'-cyanobiphenyl

Analog Beispiel 23 a) erhält man aus 2-Benzoyloxyethylamin (J. Am. Pharm. Assoc., Sci. Ed. 1952, 41, 257) die Titelverbindung nach flash-chromatographischer Reinigung (Silicagel; Toluol-Methanol 19:1) als gelbliches Öl, das im DC im System B7 einen R<sub>F</sub>-Wert von 0,48 aufweist.

10 b) N-(2-Benzoyloxyethyl)-N-[(2'-cyanobiphenyl-4-yl)methyl]-n-valeriansäureamid

Analog Beispiel 26 b) erhält man aus 4-[N-(2-Benzoyloxyethyl)-aminomethyl]-2'-cyanobiphenyl die Titelverbindung. Sie weist im DC-System B7 einen R<sub>F</sub>-Wert von 0,71 auf und kann roh weiterverwendet werden.

Beispiel 25: N-(3-Methoxyprop-1-yl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin

15 Analog Beispiel 23 erhält man aus 2,1 g (5,8 mMol) rohem N-[(2'-Cyanobiphenyl-4-yl)methyl]-N-(3-methoxypropyl)-n-valeriansäureamid und 2,3 g (6,9 mMol) Tri-n-butylzinnazid in 20 ml o-Xylol und flash-chromatographischer Reinigung die Titelverbindung als dickflüssiges Öl mit einem R<sub>F</sub>-Wert von 0,33 im DC-System B6. Das Ausgangsmaterial kann beispielsweise auf folgende Weise hergestellt werden:

20 a) 4-[N-(3-Methoxypropyl)-aminomethyl]-2'-cyanobiphenyl

Analog Beispiel 23 a) erhält man aus 3-Methoxypropylamin die Titelverbindung, die ein Hydrochlorid vom Smp. 183-184° bildet (aus 2-Propanol-Ether).

b) N-[(2'-Cyanobiphenyl-4-yl)-methyl]-N-(3-methoxypropyl)-n-valeriansäureamid

Analog Beispiel 23 b) erhält man aus 25 a) die Titelverbindung. Sie weist im DC-System B7 einen R<sub>F</sub>-Wert von 0,55 auf und kann roh weiter umgesetzt werden.

25

Beispiel 26: N-(3-Benzoyloxyprop-1-yl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin

5,8 g (13 mMol) der Verbindung 26 b) und 5,3 g (16 mMol) Tri-n-butylzinnazid werden analog Beispiel 23 umgesetzt und aufgearbeitet. Man erhält so die rohe Titelverbindung als Öl, das aus wenig 2-Propanol-Ether  
30 zur Kristallisation gebracht wird und dann bei 112-115° schmilzt.

Das Ausgangsmaterial kann beispielsweise auf folgende Weise hergestellt werden:

a) 4-[N-(3-Benzoyloxypropyl)-aminomethyl]-2'-cyanobiphenyl

Eine Lösung von 6,0 g (22 mMol) 4-Brommethyl-2'-cyanobiphenyl, 5,8 g (35 mMol) 3-Benzoyloxypropylamin und 3,6 g Triethylamin in 50 ml 1,4-Dioxan wird 18 Stunden unter Rückfluss zum Sieden erhitzt. Nach Auf-  
35 arbeitung analog Beispiel 23 a) erhält man ein Öl, das nach flashchromatographischer Reinigung (Ethanol:Ethylacetat: 1:4) die Titelverbindung ergibt (DC-System B7; R<sub>F</sub>-Wert 0,39).

b) N-(3-Benzoyloxypropyl)-N-[(2'-cyanobiphenyl-4-yl)methyl]-n-valeriansäureamid

2,0 g (16,7 mMol) n-Valerylchlorid werden unter Kühlung mit einem Wasserbad unter Rühren in eine Lösung von 5,5 g (15,4 mMol) der Verbindung 26 a) und 4,0 g Triethylamin in 40 ml 1,4-Dioxan getropft.  
40 Das Reaktionsgemisch wird 5-10 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und wie in Beispiel 23 b) aufgearbeitet. Man erhält so die Titelverbindung als Öl (R<sub>F</sub> im System B7: 0,51), das für die weitere Umsetzung genügend rein ist.

Beispiel 27: N-(2-Hydroxyethyl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin

45

Eine Lösung von 2,6 g (5,5 mMol) der in Beispiel 24 beschriebenen Verbindung in 90 ml 1,4-Dioxan wird unter Zusatz von insgesamt 2,0 g Palladium-auf-Kohle-Katalysator (5 %) bei Raumtemperatur solange hydriert, bis in einer DC-Kontrolle (System B6) keine Ausgangsverbindung mehr festzustellen ist (ca. 70 Stunden). Der Katalysator wird abfiltriert, das Filtrat im Vakuum eingedampft und der Rückstand in Ethylacetat gelöst. Durch  
50 Waschen der Ethylacetat-Lösung mit Wasser, Trocknen und Eindampfen im Vakuum erhält man einen farblosen Schaum, dessen <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum mit der Struktur der Titelverbindung übereinstimmt und der einen R<sub>F</sub>-Wert von 0,60 aufweist (DC-System B6).

Beispiel 28: N-(3-Hydroxyprop-1-yl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin

55

2,7 g (5,5 mMol) der in Beispiel 26 beschriebenen Verbindung werden analog Beispiel 27 hydriert und aufgearbeitet. Man erhält ein gelbliches Öl, das nach flashchromatographischer Reinigung (System S2) die Titelverbindung als farblosen Schaum ergibt, die einen R<sub>F</sub>-Wert von 0,26 aufweist (System S2).

**Beispiel 29:****N-(1-Methoxycarbonyl-1-methyl-ethyl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin**

5

Eine Lösung von 9,4 g (24 mMol) rohem 2-Amino-N-[(2'-cyanobiphenyl-4-yl)methyl]-2-methyl-N-valerylpropansäure-methylester und 9,7 g (29 mMol) Tri-n-butylzinnazid in 120 ml o-Xylol wird 30 Stunden unter Rückfluss zum Sieden erhitzt und dann analog Beispiel 23 aufgearbeitet. Die so als Oel erhaltene, rohe Titelverbindung wird zur Reinigung mit dem System B6 flashchromatographiert. Die so erhaltene Titelverbindung bildet einen Schaum und zeigt einen  $R_f$ -Wert von 0,39 (System B6).

10

Das Ausgangsprodukt kann beispielsweise auf folgende Weise erhalten werden:

a) 2-Amino-N-[(2'-cyanobiphenyl-4-yl)methyl]-2-methyl-propansäure-methylester

15

Ein Gemisch von 10,9 g (40 mMol) 4-Brommethyl-2'-cyanobiphenyl, 18,4 g (120 mMol) 2-Amino-2-methylpropansäuremethylester-hydrochlorid (D. Leibfritz et al., Tetrahedron 1982, 38, 2165) und 22 g Kaliumcarbonat in 100 ml Dimethylformamid wird 18-20 Stunden unter Rühren in einem Bad von 80° erwärmt. Die Suspension wird filtriert, das Filtrat im Vakuum eingedampft und der Rückstand zwischen 200 ml Ethylacetat und 50 ml Wasser verteilt. Die organische Phase wird abgetrennt, mit je 30 ml Wasser und Sole gewaschen, getrocknet und eingedampft. Man erhält so die rohe Titelverbindung. Sie bildet ein Hydrochlorid vom Smp. 170-175° (aus 2-Propanol).

20

b) 2-Amino-N-[(2'-cyanobiphenyl-4-yl)methyl]-2-methyl-N-valerylpropionsäuremethylester

25

Eine Lösung von 7,4 g (24 mMol) der Verbindung 29 a) (als Base) und 3,7 g (29 mMol) Ethyldiisopropylamin in 100 ml Methylenchlorid wird unter Rühren tropfenweise mit 3,5 g (29 mMol) Valerylchlorid versetzt. Das Reaktionsgemisch wird 20-25 Stunden bei Raumtemperatur gerührt, bis kein Ausgangsamin mehr im DC festzustellen ist (System B7). Aufarbeitung analog Beispiel 23 b) ergibt die rohe Titelverbindung als gelbliches Oel mit  $R_f$  0,40 (System B7), welches roh weiterverwendet wird.

**Beispiel 30: N-(2-Carboxyethyl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin**

393 mg N-[(2'-Cyano-biphenyl-4-yl)methyl]-N-valeryl-3-amino-propansäureethylester werden analog Beispiel 1 umgesetzt. Das Rohprodukt wird an Kieselgel 60 (40-63 µm) mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ -MeOH 95:5 gereinigt,  $R_f$  = 0,15 (System N8).

30

Das Ausgangsmaterial kann beispielsweise folgendermassen hergestellt werden:

a) 3-[(2'-Cyano-biphenyl-4-yl)methylamino]-propansäureethylester

35

wird analog Beispiel 1 b) aus 4,145 g 2'-Cyanobiphenyl-4-carbaldehyd und 3,135 g 3-Amino-propansäureethylester-hydrochlorid erhalten und an Kieselgel 60 (40-63 µm) mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ -MeOH 95:5 gereinigt,  $R_f$  = 0,21 (System N6).

b) N-[(2'-Cyano-biphenyl-4-yl)methyl]-N-valeryl-3-amino-propansäureethylester

40

wird analog Beispiel 1 c) aus 1,542 g 3-[(2'-Cyano-biphenyl-4-yl)methylamino]-propansäureethylester erhalten,  $R_f$  = 0,66 (System N6).

**Beispiel 31: N-(2-Carboxyprop-1-yl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin**

785 mg rac-N-[(2'-Cyano-biphenyl-4-yl)methyl]-N-valeryl-3-amino-2-methyl-propansäuremethylester werden analog Beispiel 1 umgesetzt und extraktiv gereinigt,  $R_f$  = 0,29 (System N8).

45

Das Ausgangsmaterial kann beispielsweise folgendermassen hergestellt werden:

a) rac-3-Amino-2-methyl-propansäure-methylester-hydrochlorid

wird aus 10,312 g rac-3-Amino-2-methylpropansäure in 100 ml Methanol durch tropfenweise Zugabe von 7,3 ml Thionylchlorid erhalten,  $R_f$  = 0,30 (System N8).

b) rac-3-[(2'-Cyano-biphenyl-4-yl)methylamino]-2-methyl-propansäuremethylester

50

wird analog Beispiel 1 b) aus 4,145 g 2'-Cyanobiphenyl-4-carbaldehyd und 3,072 g rac-3-Amino-2-methylpropansäuremethylester-hydrochlorid erhalten und an Kieselgel 60 (40-63 µm) mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ -MeOH 97:3 gereinigt,  $R_f$  = 0,31 (System N6).

c) rac-N-[(2'-Cyano-biphenyl-4-yl)methyl]-N-valeryl-3-amino-2-methyl-propansäuremethylester

55

wird analog Beispiel 1 c) aus 1,542 g rac-3-[(2'-Cyano-biphenyl-4-yl)methylamino]-2-methyl-propansäuremethylester erhalten und an Kieselgel 60 (40-63 µm) mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ -MeOH 98:2 gereinigt,  $R_f$  = 0,66 (System N6).

**Beispiel 32: N-(1-Carboxy-1-methyl-ethyl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)-biphenyl-4-ylmethyl]-amin**

Eine Lösung von 2,6 g (6 mMol) des in Beispiel 29 beschriebenen Esters in 30 ml Methanol wird mit 35 ml

wässriger Natronlauge (20 %) versetzt und solange unter Rückfluss und Rühren zum Sieden erhitzt (ca. 35-40 Std.), bis der Ausgangsester im DC (System B6) nicht mehr nachzuweisen ist. Die Lösung wird klar filtriert, das Methanol wird im Vakuum abgedampft und die verbleibende wässrige Lösung mit conc. Salzsäure auf pH 1-2 gebracht. Das ausgefallene Produkt wird mit 200 ml Ethylacetat extrahiert, die organische Phase abgetrennt, mit Sole gewaschen und über  $MgSO_4$  getrocknet. Das nach dem Abdampfen des Lösungsmittels isolierte Rohprodukt wird mittels eines Gemisches Methylchlorid 360 ml, Methanol 40 ml, Wasser 4 ml, Essigsäure 2 ml flashchromatographisch gereinigt. Die einheitlich nur das Produkt enthaltenden Fraktionen werden vereint eingedampft und ergeben die Titelverbindung als farblosen Schaum, der im DC (System wie oben erwähnt) einen  $R_f$ -Wert von 0,33 aufweist.

**Beispiel 33: N-(5-Hydroxypent-1-yl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin**

Eine Lösung von 6,5 g (17 mMol) rohem N-[(2'-Cyanobiphenyl-4-yl)methyl]-N-(5hydroxypentyl)-n-valeriansäureamid und 6,8 g (20,4 mMol) Tri-n-butylzinnazid in 70 ml o-Xylol wird analog Beispiel 23 umgesetzt und aufgearbeitet. Das so erhaltene Rohprodukt wird durch Flash-Chromatographie (System B6) gereinigt. Die das Produkt ( $R_f$ -Wert 0,20) enthaltenden Fraktionen werden eingedampft. Aus dem so isolierten Ammoniumsalz der Titelverbindung wird das freie Tetrazol mittels 1N Salzsäure freigesetzt und mit Äthylacetat extrahiert. Man erhält so die Titelverbindung als gelblichen, glasartigen Feststoff vom  $R_f$ -Wert 0,20 (System B6), der aus Ethylacetat kristallin erhalten wird, Smp. 117-118°.

Das Ausgangsmaterial kann beispielsweise auf folgende Weise hergestellt werden:

**a) 4-[N-(5-Hydroxypentyl)-aminomethyl]-2'-cyanobiphenyl**

Eine Lösung von 6,8 g (25 mMol) 4-Brommethyl-2'-cyanobiphenyl und 12,9 g (125 mMol) 5-Amino-1-pentanol in 50 ml 1,4-Dioxan wird 2-3 Stunden unter Rückfluss zum Sieden erhitzt. Aufarbeitung analog Beispiel 23 a) unter Verwendung von Ethylacetat als Lösungsmittel ergibt die Titelverbindung als Hydrochlorid vom Smp. 189-190° (aus 2-Propanol).

**b) N-[(2'-Cyanobiphenyl-4-yl)methyl]-N-(5-hydroxypentyl)-n-valeriansäureamid**

Aus 5,1 g (17,3 mMol) der Verbindung 33 a) und 2,3 g (19 mMol) n-Valerylchlorid erhält man unter Verwendung von 9 ml Ethyldiisopropylamin und 50 ml Methylchlorid analog Beispiel 26b) die Titelverbindung als Öl vom  $R_f$  0,36 (System B7), welches ohne weitere Reinigung weiter umgesetzt wird.

**Beispiel 34: N-(1-Carboxyprop-2-yl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin**

3,390 g rac-N-[(2'-Cyano-biphenyl-4-yl)methyl]-N-valeryl-3-amino-butansäureethylester werden analog Beispiel 1 umgesetzt und extraktiv gereinigt,  $R_f$  = 0,30 (System N8).

Das Ausgangsmaterial kann beispielsweise folgendermassen hergestellt werden:

**a) rac-3-[(2'-Cyano-biphenyl-4-yl)methylamino]-butansäure-ethylester**

wird analog Beispiel 1 b) aus 4,145 g 2'-Cyanobiphenyl-4-carbaldehyd und 4,634 ml rac-3-Amino-butansäure-ethylester erhalten und an Kieselgel 60 (40-63  $\mu$ m) mit  $CH_2Cl_2$ -MeOH 98:2 gereinigt,  $R_f$  = 0,25 (System N6).

**b) rac-N-[(2'-Cyano-biphenyl-4-yl)methyl]-N-valeryl-3-amino-butansäure-ethylester**

wird analog Beispiel 1 c) aus 7,070 g rac-3-[(2'-Cyano-biphenyl-4-yl)methylamino]butansäure-ethylester erhalten und an Kieselgel 60 (40-63  $\mu$ m) mit  $CH_2Cl_2$ -MeOH 99:1 gereinigt,  $R_f$  = 0,36 (System N6).

**Beispiel 35:**

**N-(2-Ethoxycarbonyl-3-methyl-but-1-yl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin**

2,194 g rac-N-[(2'-Cyano-biphenyl-4-yl)methyl]-N-valeryl-2-(aminomethyl)-3-methylbutansäure-ethylester werden analog Beispiel 1 umgesetzt und an Kieselgel 60 (40-63  $\mu$ m) mit  $CH_2Cl_2$ -MeOH gereinigt,  $R_f$  = 0,48 (System N8).

Das Ausgangsmaterial kann beispielsweise folgendermassen hergestellt werden:

**a) rac-2-[(2'-Cyano-biphenyl-4-yl)methylaminomethyl]-3-methyl-butansäure-ethylester**

wird analog Beispiel 1 b) aus 4,145 g 2'-Cyanobiphenyl-4-carbaldehyd und 3,180 g rac-2-Aminomethyl-3-methyl-butansäure-ethylester (Miyazaki et al. J. pharm. Soc. Jpn. 77, 415 (1957)) erhalten und an Kieselgel 60 (40-63  $\mu$ m) mit  $CH_2Cl_2$ -MeOH 97:3 gereinigt,  $R_f$  = 0,48 (System N6).

**b) rac-N-[(2'-Cyano-biphenyl-4-yl)methyl]-N-valeryl-2-(aminomethyl)-3-methyl-butansäure-ethylester**

wird analog Beispiel 1 c) aus 2,519 g rac-2-[(2'-Cyano-biphenyl-4-yl)methylaminomethyl]-3-methyl-butansäureethylester erhalten und an Kieselgel 60 (40-63  $\mu$ m) mit  $CH_2Cl_2$ -MeOH 99:1 gereinigt,  $R_f$  = 0,67 (System N6).

Beispiel 36: N-(2-Carboxy-3-methyl-but-1-yl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin

- 5 980 mg rac-N-[(2'-(1H-Tetrazol-5-yl)biphenyl-4-yl)methyl]-N-valeryl-2-(aminomethyl)-3-methyl-butan-säureethylester werden in 3,1 ml 2N NaOH während 72 Stunden auf 100° erhitzt. Neutralisieren mit 3,1 ml 2N HCl und extrahieren mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> liefert das Produkt, R<sub>f</sub> = 0,30 (System N8).

Beispiel 37:

- 10 (S)-N-(1-Carboxy-2-methyl-prop-1-yl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin

- 4,2 g N-Valeryl-N-[(2'-cyanobiphenyl-4-yl)methyl]-(L)-valinbenzylester werden in 40 ml Xylol mit 5,7 g Tri-n-butyl-zinnazid während 24 Stunden zum Rückfluss erhitzt. Darauf wird zur Trockene eingedampft. Das Rohprodukt wird anschliessend in 40 ml Dioxan aufgenommen, mit 400 mg Palladiumkohle (5%) versetzt und unter Normaldruck bis zur Sättigung hydriert. Es wird vom Katalysator abfiltriert, eingedampft, in Ether aufgenommen und das Produkt mit 18 ml 1N NaOH und 100 ml Wasser extrahiert. Die wässrige Phase wird mit Ether gewaschen und nach Ansäuern mit einem Ueberschuss an 1N Salzsäure mit Essigester extrahiert. Umkristallisieren aus Diisopropylether liefert das reine Produkt vom Smp. 116-117°.

Das Ausgangsmaterial kann beispielsweise folgendermassen hergestellt werden:

- 20 a) N-(2'-Cyanobiphenyl-4-yl)methyl]-(L)-valinbenzylester  
4,38 g 2'-Cyanobiphenyl-4-carbaldehyd, 8,03 g (L)-Valinbenzylester-Toluolsulfonsäuresalz und 25 g Molekularsieb 5A werden in 80 ml Tetrahydrofuran während 36 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und dann auf 0° abgekühlt. Es werden 2,19 g Natriumcyanoborhydrid (90%), gelöst in 10 ml Methanol, zugegeben, 24 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und dann im Vakuum eingeeengt. Das Reaktionsgemisch wird darauf filtriert, das Filtrat eingeeengt, der Rückstand in Methylenchlorid aufgenommen, dreimal mit Wasser gewaschen, getrocknet und eingeeengt. Der Rückstand wird in Wasser aufgenommen und mit einem Ueberschuss konzentrierter Salzsäure versetzt. Das Produkt wird als Hydrochlorid ausgefällt und abfiltriert. Nach Umkristallisieren aus Essigester/Hexan 1:1 erhält man das reine Produkt vom Smp. 153-155°.
- 25 b) N-Valeryl-N-[(2'-cyanobiphenyl-4-yl)methyl]-(L)-valinbenzylester  
5,5 g N-[(2'-Cyanobiphenyl-4-yl)methyl]-(L)-valinbenzylester-Hydrochlorid, 4,33 g Diisopropylethylamin und 3 ml Valerylchlorid werden bei Raumtemperatur während 36 Stunden gerührt und anschliessend zur Trockene eingedampft. Der Rückstand wird in Ether aufgenommen, mit Natriumbicarbonat und Sole gewaschen. Das Rohprodukt wird ohne Reinigung weiterverarbeitet.

- 35 Beispiel 38: In analoger Weise wie vorstehend beschrieben kann man auch die folgenden Verbindungen herstellen:

1. N-(3-Phenoxyprop-1-yl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]amin;
2. N-[2-(4-Hydroxyphenyl)ethyl]-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]amin;
- 40 3. N-[3-(4-Hydroxyphenyl)prop-1-yl]-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]amin;
4. N-(8-Hydroxyokt-1-yl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]amin;
5. N-(2-Methansulfonylaminoethyl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]amin;
6. N-(3-Acetylaminoprop-1-yl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]amin;
7. N-(2-Methoxy-2-oxo-1-phenyl-ethyl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]amin;
- 45 8. N-(4-Hydroxybut-2-yl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]amin;
9. N-(2-Hydroxy-1-phenyl-ethyl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]amin; und
10. N-[3-(4-Hydroxybenzylcarbonylamino)prop-1-yl]-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]amin.

Beispiel 39:N-(2-Ethoxycarbonyl-2,2-tetramethylen-ethyl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin

- 3,75 g N-[(2'-Cyano-biphenyl-4-yl)-methyl]-N-valeryl-1-aminomethyl-cyclopentan-1-carbonsäure-ethylester werden in 200 ml Xylol mit 10,4 g Tri-n-butylzinnazid versetzt und während 41 h zum Rückfluss erhitzt. Darauf wird im Vakuum eingedampft, der Rückstand in 50 ml 2N NaOH-Lösung aufgenommen und 3 mal mit Ether extrahiert. Die wässrige Phase wird sodann mit 30 ml 4N Salzsäure angesäuert und mit Dichlormethan extrahiert. Das Produkt wird durch Eindampfen der zuvor über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrockneten organischen Phase als farbloser Schaum erhalten, R<sub>f</sub> = 0,53 (System N 8). MS (FAB): m/e 490 (M<sup>+</sup>+H).

Das Ausgangsmaterial kann beispielsweise folgendermassen hergestellt werden:

- a) 1-Aminomethyl-cyclopentan-1-carbonsäure-ethylester wird erhalten durch hydrieren von 33 g 1-Cyano-

cyclopentan-1-carbonsäure-ethylester (Alfred Bader Chemicals) in 330 ml Ethanol, der ca. 4% Ammoniak enthält, in Gegenwart von 10 g Raney-Nickel bei 45°C und unter Normaldruck. Nach Abfiltrieren vom Katalysator und Entfernen der Lösungsmittel im Vakuum wird das Produkt durch Destillation erhalten, Sdp. 71-74°C bei 0.75 mbar.

b) N-[(2'-Cyano-biphenyl-4-yl)-methyl]-1-aminomethyl-cyclopentan-1-carbonsäure-äthylester wird analog Beispiel 1 b) aus 4.15 g 2'-Cyanobiphenyl-4-carbaldehyd und 4.15 g 1-Aminomethyl-cyclopentan-1-carbonsäure-ethylester erhalten und an Kieselgel 60 (40-63 µm) mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-MeOH (99.5:0.5) gereinigt, R<sub>f</sub> = 0.38 (System N 6).

c) N-[(2'-cyano-biphenyl-4-yl)-methyl]-N-valeryl-1-aminomethyl-cyclopentan-1-carbonsäure-äthylester wird analog Beispiel 1 c) aus 4.70 g N-[(2'-Cyano-biphenyl-4-yl)methyl]-1-aminomethyl-cyclopentan-1-carbonsäure-ethylester erhalten und an Kieselgel 60 (40-63 µm) mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-MeOH 99.5:0.5 gereinigt, R<sub>f</sub> = 0.69 (System N 6).

#### Beispiel 40:

N-(2-Carboxy-2,2-tetramethylen-ethyl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin

0.979 g N-[(2'-(1H-Tetrazol-5-yl)biphenyl-4-yl)methyl]-N-valeryl-1-aminomethyl-cyclopentan-1-carbonsäure-ethylester werden in 10 ml Ethanol gelöst, mit 4 ml 2 N NaOH-Lösung versetzt und während 23 h zum Rückfluss erhitzt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur und Zugabe von 4.5 ml 2N Salzsäure wird eingedampft und das Produkt durch Chromatographie an Kieselgel 60 (40-63 µm) mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-MeOH 95:5 isoliert, R<sub>f</sub> = 0.35 (System N 8). MS (FAB): m/e 462 (M<sup>+</sup>+H).

Beispiel 41: N-(3-Ethoxycarbonylcyclohexyl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin und N-(3-Carboxycyclohexyl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin

0.661 g N-[(2'-Cyano-biphenyl-4-yl)methyl]-N-valeryl-3-amin o-cyclohexan-1-carbonsäure-ethylester werden analog Beispiel 1 umgesetzt und extraktiv gereinigt. Das Rohprodukt wird an Kieselgel 60 (40-63 µm) mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-MeOH 95:5 gereinigt, R<sub>f</sub> = 0.33 (System N 8) für die Säure und R<sub>f</sub> = 0.67 (System N 8) für den Ester. MS (FAB): m/e 462 (M<sup>+</sup>+H), 484 (M<sup>+</sup>+Na) bzw. m/e 490 (M<sup>+</sup>+H), 512 (M<sup>+</sup>+Na).

Das Ausgangsmaterial kann beispielsweise folgendermassen hergestellt werden:

a) rac-3-[(2'-Cyano-biphenyl-4-yl)methylamino]-cyclohexan-1-carbonsäure-ethylester wird aus 2.711 g 4-Brom-methyl-2'-cyano-biphenyl und 2.055 g 3-Amino-cyclohexan-1-carbonsäure-ethylester in Gegenwart von N-Methyl-morpholin bei 10 minütigem Erhitzen auf 160°C erhalten. Das Rohprodukt wird an Kieselgel 60 (40-63 µm) mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-MeOH 9:1 gereinigt, R<sub>f</sub> = 0.73 (System N 8).

b) rac-N-[(2'-Cyano-biphenyl-4-yl)methyl]-N-valeryl-3- amino-cyclohexan-1-carbonsäure-ethylester wird analog Beispiel 1 c) aus 0.766 g rac-3-[(2'-Cyano-biphenyl-4-yl)methylamino]-cyclohexan-1-carbonsäure-ethylester erhalten und an Kieselgel 60 (40-63 µm) mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-MeOH 99.5:0.5 gereinigt, R<sub>f</sub> = 0.56 (System N 6).

Beispiel 42: cis-N-(4-Carboxycyclohexyl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin

2.700 g cis-N-[(2'-Cyano-biphenyl-4-yl)methyl]-N-valeryl-4-amino-cyclohexan-1-carbonsäure-ethylester werden analog Beispiel 1 umgesetzt und extraktiv gereinigt. R<sub>f</sub> = 0.40 (System N 8). MS (FAB): m/e 462 (M<sup>+</sup>+H).

Das Ausgangsmaterial kann beispielsweise folgendermassen hergestellt werden:

a) cis-4-[(2'-Cyano-biphenyl-4-yl)methylamino]-cyclohexan-1-carbonsäure-ethylester wird analog Beispiel 1 b) aus 4.145 g 2'-Cyanobiphenyl-4-carbaldehyd und 5.137 g 4-Amino-cyclohexan-1-carbonsäure-ethylester erhalten und an Kieselgel 60 (40-63 µm) mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-MeOH 99.5:0.5 gereinigt, R<sub>f</sub> = 0.18 (System N 6).

b) cis-N-[(2'-Cyano-biphenyl-4-yl)methyl]-N-valeryl-4-amino-cyclohexan-1-carbonsäure-ethylester wird analog Beispiel 1 c) aus 2.540 g cis-4-[(2'-Cyano-biphenyl-4-yl)methylamino]-cyclohexan-1-carbonsäure-ethylester erhalten und an Kieselgel 60 (40-63 µm) mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-MeOH 98:2 gereinigt, R<sub>f</sub> = 0.32 (System N 6).

#### Beispiel 43:

cis-N-(2-Ethoxycarbonylcyclohexyl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin

1.350 g rac-cis-N-[(2'-Cyano-biphenyl-4-yl)methyl]-N-valeryl-2-amino-cyclohexan-1-carbonsäure-ethylester werden analog Beispiel 1 umgesetzt. Das Rohprodukt wird an Kieselgel 60 (40-63 µm) mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-MeOH

95:5 gereinigt,  $R_f = 0.53$  (System N 8). MS (FAB):  $m/e$  490 ( $M^+ + H$ ).

Das Ausgangsmaterial kann beispielsweise folgendermassen hergestellt werden:

- 5 a) rac-cis-2-[(2'-Cyano-biphenyl-4-yl)methylamino]-cyclohexan-1-carbonsäure-ethylester wird analog Beispiel 1 b) aus 4.145 g 2'-Cyanobiphenyl-4-carbaldehyd und 5.137 g rac-cis-2-Amino-cyclohexan-1-carbonsäure-ethylester erhalten und an Kieselgel 60 (40-63  $\mu m$ ) mit  $CH_2Cl_2$ -MeOH 99:1 gereinigt,  $R_f = 0.24$  (System N 6).
- 10 b) rac-cis-N-[(2'-Cyano-biphenyl-4-yl)methyl]-N-valeryl-2-amino-cyclohexan-1-carbonsäure-ethylester wird analog Beispiel 1c) aus 2.110 g rac-cis-2-[(2'-Cyano-biphenyl-4-yl)methylamino]-cyclohexan-1-carbonsäure-äthylester erhalten und an Kieselgel 60 (40-63  $\mu m$ ) mit  $CH_2Cl_2$ -MeOH 98:2 gereinigt,  $R_f = 0.35$  (System N 6).

Beispiel 44: cis-N-(2-Carboxycyclohexyl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin

- 15 649 mg rac-cis-N-[(2'-(1H-Tetrazol-5-yl)biphenyl-4-yl)methyl]-N-valeryl-2-aminocyclohexan-1-carbonsäure-ethylester werden zusammen mit 10 ml Ethanol und 2 ml 2 N NaOH während 18 Std. auf 80° erhitzt. Die Mischung wird mit 2 ml 2 N HCl neutralisiert und eingedampft. Das Rohprodukt wird an Kieselgel 60 (40-63  $\mu m$ ) mit  $CH_2Cl_2$ -MeOH (95:5) gereinigt,  $R_f = 0.30$  (System N 8). MS (FAB):  $m/e$  462 ( $M^+ + H$ ), 484 ( $M^+ + Na$ ).

Beispiel 45:

N-(2-Ethoxycarbonyl-2-ethyl-but-1-yl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin

- 25 3.28 g N-[(2'-Cyano-biphenyl-4-yl)methyl]-N-valeryl-2-aminomethyl-2-ethyl-buttersäure-ethylester werden analog Beispiel 1 umgesetzt und extraktiv gereinigt.  $R_f = 0.52$  (System N 8). MS (FAB):  $m/e$  492 ( $M^+ + H$ ), 514 ( $M^+ + Na$ ).

Das Ausgangsmaterial kann beispielsweise folgendermassen hergestellt werden:

- 30 a) 2-Aminomethyl-2-ethyl-buttersäure-ethylester wird erhalten durch hydrieren von 12.83 g 2-Ethyl-2-cyano-buttersäure-ethylester (Pfaltz & Bauer Inc.) in 130 ml Ethanol, der 4% Ammoniak enthält, in Gegenwart von 4 g Raney-Nickel bei 44°C und unter Normaldruck. Nach Abtrennen vom Katalysator wird im Vakuum eingedampft und die dabei zurückbleibende Flüssigkeit im Vakuum destilliert. Sdp. 60-61°C bei 0.70 mbar.
- 35 b) N-[(2'-Cyano-biphenyl-4-yl)methyl]-2-aminomethyl-2-ethyl-buttersäure-ethylester wird aus 2.711 g 4-Brom-methyl-2'-cyano-biphenyl und 4.332 g 2-Aminomethyl-2-ethyl-buttersäure-ethylester analog Beispiel 41 a) erhalten und an Kieselgel 60 (40-63  $\mu m$ ) mit  $CH_2Cl_2$ -MeOH 97:3 gereinigt,  $R_f = 0.54$  (System N 6).
- c) N-[(2'-Cyano-biphenyl-4-yl)methyl]-N-valeryl-2-aminomethyl-2-ethyl-buttersäure-ethylester wird analog Beispiel 1c) aus 3.256 g N-[(2'-Cyano-biphenyl-4-yl)methyl]-2-aminomethyl-2-ethyl-buttersäure-ethylester erhalten und an Kieselgel 60 (40-63  $\mu m$ ) mit  $CH_2Cl_2$ -MeOH 99:1 gereinigt,  $R_f = 0.67$  (System N 6).

Beispiel 46:

- 40 N-(2-Ethoxycarbonyl-2-methyl-prop-1-yl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin

4.21 g N-[(2'-Cyano-biphenyl-4-yl)methyl]-N-valeryl-3-amino-2,2-dimethylpropionsäure-ethylester werden analog Beispiel 1 umgesetzt. Das Rohprodukt wird an Kieselgel 60 (40-63  $\mu m$ ) mit  $CH_2Cl_2$ -MeOH 9:1 gereinigt,  $R_f = 0.60$  (System N 8). MS (FAB):  $m/e$  464 ( $M^+ + H$ ), 486 ( $M^+ + Na$ ).

- 45 Das Ausgangsmaterial kann beispielsweise folgendermassen hergestellt werden:

- a) N-[(2'-Cyano-biphenyl-4-yl)methyl]-3-amino-2,2-dimethyl-propionsäure-ethylester wird aus 2.711 g 4-Brom-methyl-2'-cyano-biphenyl und 3.630 g 3-Amino-2,2-dimethylpropionsäure-ethylester analog Beispiel 41a) erhalten und als Rohprodukt weiterverwendet,  $R_f = 0.54$  (System N 6).
- 50 b) N-[(2'-Cyano-biphenyl-4-yl)methyl]-N-valeryl-3-amino-2,2-dimethyl-propionsäure-ethylester wird analog Beispiel 1c) aus 3.36 g N-[(2'-Cyano-biphenyl-4-yl)methyl]-3-amino-2,2-dimethyl-propionsäure-ethylester erhalten und extraktiv gereinigt,  $R_f = 0.63$  (System N 6).

Beispiel 47:

- 55 N-[2-[2-(4-Hydroxyphenyl)ethylaminocarbonyl]-2,2-tetramethylen-ethyl]-N-pentanoyl-N-(2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin

0.507 g N-[(2'-(1H-Tetrazol-5-yl)biphenyl-4-yl)methyl]-N-valeryl-1-aminomethylcyclopentan-1-carbonsäure wird in 4 ml DMF gelöst und mit 0.210 g Tyramin-hydrochlorid, 0.225 ml Hünig-Base und 0.164 g HOBT versetzt. Das Gemisch wird auf 0°C gekühlt und es werden 0.274 g EDCI hinzugefügt. Nach 48 stündigem Rühren bei Raumtemperatur wird im Vakuum eingedampft, der Rückstand in 75 ml Essigester aufgenommen



und mit 25 ml 1 N Salzsäure gewaschen. Die organische Phase wird über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet und im Vakuum von den Lösungsmitteln befreit. Das so erhaltene Rohprodukt wird an Kieselgel 60 (40-63  $\mu\text{m}$ ) mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ -MeOH 95:5 gereinigt,  $R_f = 0.43$  (System N 8). MS (FAB):  $m/e$  581 ( $\text{M}^+\text{H}$ ), 603 ( $\text{M}^+\text{Na}$ ).

**Beispiel 48:**

(S)-N-(1-[2-(4-Hydroxyphenyl)ethylaminocarbonyl]-2-methyl-prop-1-yl)-N-pentanoyl-N-(2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl)-amin

0,5 g der Verbindung aus Beispiel 16, 0,21 g Tyramin Hydrochlorid, 0,225 ml N-Aethyldiisopropylamin, 0,164 g 1-Hydroxybenzotriazol und 0,296 g Dicyclohexylcarbodiimid werden während 48 h in 4 ml DMF bei Raumtemperatur gerührt. Nach Abdampfen des Lösungsmittels im Vakuum wird der Rückstand während 1 h in einem Gemisch von 4 ml  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ -MeOH-AcOH 94:3:3 verrührt. Nach Eindampfen wird mittels Flashchromatographie aufgetrennt (100 g, System N6). Nach Lyophilisieren aus tert.-Butanol erhält man das Produkt als amorphes Pulver. FAB-MS:  $m/e = 555$  ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>.

**Beispiel 49:**

(S)-N-(1-Carboxy-2,2-dimethyl-prop-1-yl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin

Ausgehend von 240 mg N-Valeryl-N-[(2'-cyanobiphenyl-4-yl)-methyl]-(L)-tert.-leucinmethylester und 399 mg Tributylzinnazid wird nach Flashchromatographie (B2) das Produkt erhalten. Smp. 122-124°.

Das Ausgangsmaterial kann beispielsweise wie folgt erhalten werden:

a) N-(2'-Cyanobiphenyl-4-yl)-methyl]-(L)-tert.-leucinmethylester ausgehend von 2,5 g 2'-Cyanobiphenyl-4-carbaldehyd, 4,39 g (L)-tert.-Leucinmethylester Hydrochlorid, 895 mg Natriumcyanoborhydrid (85 %) und 12,5 g Molekularsieb 5A und anschließender Flashchromatographie mit System N3. (DC-System N2)  $R_f$  Wert: 0,58.

b) N-Valeryl-N-[(2'-cyanobiphenyl-4-yl)-methyl]-(L)-tert.-leucinmethylester ausgehend von 1,2 g N-(2'-Cyanobiphenyl-4-yl)-methyl]-(L)-tert.-leucinmethylester, 0,65 ml Triethylamin und 0,565 ml n-Valeriansäurechlorid und anschließender Flashchromatographie (N4). (DC-System N3)  $R_f$ -Wert: 0,56.

**Beispiel 50:**

(S)-N-(1-Methoxycarbonyl-2-methyl-prop-1-yl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin

0,8 g N-Valeryl-N-[(2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-yl)-methyl]-(L)-valinmethylester wird erhalten analog Beispiel 3 ausgehend von 4,4 g N-Valeryl-N-[(2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-yl)-methyl]-(L)-valin die in MeOH/HCl verestert werden. Flashchromatographie (Essigester/Hexan 1:3). FAB-MS:  $m/e = 450$  ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>.

**Beispiel 51:**

(S)-N-(1-Hydroxymethyl-2-methyl-prop-1-yl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin

0,8 g N-Valeryl-N-[(2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-yl)-methyl]-(L)-valinmethylester werden in 30 ml THF gelöst, bei 5°C mit 83 mg Lithiumborhydrid versetzt und während 24 h bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wird darauf eingeeengt, mit Wasser versetzt, mit Salzsäure auf pH 2 gestellt, wobei eine weisse Fällung eintritt. Es wird mit Essigester extrahiert, mit Wasser und Sole gewaschen, getrocknet und schliesslich mittels Flashchromatographie aufgetrennt ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ -MeOH 5: 1). FAB-MS:  $m/e = 422$  ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>.

Beispiel 52: N-(4-Phenoxybut-1-yl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin

3,3 g (7,5 mMol) rohes N-[(2'-Cyanobiphenyl-4-yl)-methyl]-N-(4-phenoxybutyl)-n-valeriansäureamid und 3,0 g (9 mMol) Tri-n-butylzinnazid werden analog Beispiel 23 umgesetzt und aufgearbeitet. Man erhält so die Titelverbindung, die durch Flashchromatographie (Toluol-Methanol 4: 1) noch gereinigt wird, als dickflüssiges Öl,  $R_f$  0,50 (System B6).

Das Ausgangsmaterial kann beispielsweise auf folgende Weise hergestellt werden:

a) 4-[N-(4-Phenoxybutyl)-aminomethyl]-2'-cyanobiphenyl.

Analog Beispiel 23a erhält man aus 4-Phenoxybutylamin die Titelverbindung, deren Hydrochlorid bei 103-104° schmilzt (aus Isopropanol-Aethylacetat).

b) N-[(2'-Cyanobiphenyl-4-yl)-methyl]-N-(4-phenoxybutyl)-n-valeriansäureamid.

Analog Beispiel 23b erhält man aus der unter a) beschriebenen Verbindung die Titelverbindung als gelbes Öl vom  $R_f$ -Wert 0,71 (System B7), das roh weiterverwendet wird.

**Beispiel 53:**N-(2-Hydroxy-1-phenyl-2-oxo-ethyl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin

5

Analog Beispiel 1 werden 11,0 g (21 mMol) N-[(2'-Cyanobiphenyl-4-yl)-methyl]-N-valeryl-phenylglycin-benzylester mit 8,5 g (25,5 mMol) Tri-n-butylzinnazid in 60 ml o-Xylol umgesetzt und anschliessend 3 Stunden mit 100 ml 2-n.KOH hydrolysiert. Durch Ansäuern der wässrigen Phase mit 2-n.Salzsäure und Extraktion mit Toluol erhält man die rohe Titelverbindung, die aus wenig Toluol kristallin erhalten wird. Die so erhaltenen Kri-

10

stalle vom Smp. 145-148 ° enthalten 1/3 Mol-Aequivalent Toluol.

Das Ausgangsmaterial kann beispielsweise wie folgt hergestellt werden:

a) rac. N-[(2'-Cyanobiphenyl-4-yl)-methyl]-phenylglycin-benzylester

15

24,8 g (60 mMol) rac. Phenylglycin-benzylester-tosylat und 8,2 g (30 mMol) 4-Brommethyl-2'-cyanobiphenyl werden zusammen mit 15,5 g Diisopropylethylamin (Hünigbase) in 60 ml DMF 2 Stunden unter Rühren bei 80° gehalten. Das Reaktionsgemisch wird dann auf Eiswasser gegossen und mit Äthylacetat extrahiert. Das Äthylacetat wird abgetrennt und mit 2-n.Salzsäure verrührt. Das ölig ausfallende Hydrochlorid der Titelverbindung wird abgetrennt, mit Sodalösung in die Base übergeführt und roh weiterverwendet ( $R_f$  0,65 in System B7).

b) N-[(2'-Cyanobiphenyl-4-yl)-methyl]-N-valeryl-phenylglycin-benzylester

20

9,4 g (21,7 mMol) der rohen, unter a) beschriebenen Verbindung wird zusammen mit 5,7 g (44 mMol) Hünigbase in 45 ml Methylenchlorid gelöst und mit 3,14 g (26 mMol) Valeriansäurechlorid versetzt. Die Lösung wird 30-40 Stunden stehen gelassen. Aufarbeitung analog Beispiel 1c ergibt die rohe Titelverbindung als dickflüssiges Öl mit  $R_f$ -Wert 0,73 (System B7), welches roh weiterverwendet wird.

25

**Beispiel 54:**(S)-N-(1-Carboxy-2-methyl-prop-1-yl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)-biphenyl-4-ylmethyl]-amin

30

Eine Lösung von 21,1 g (40 mMol) N-[(2'-(1H-Tetrazol-5-yl)biphenyl-4-yl)methyl]-N-valeryl-(L)-valinbenzylester in 210 ml Methanol wird unter Zusatz von 4 g Pd/C (10 %) bis zur Aufnahme der berechneten Menge Wasserstoff bei Raumtemperatur hydriert (24 Stunden). Durch Filtration und Eindampfen der Lösung erhält man die rohe Säure. Sie wird zwischen 80 ml 2-n.Kalilauge und 50 ml Äther verteilt. Die wässrige Phase wird abgetrennt, sauer gestellt und die Titelverbindung durch Extraktion mit Äthylacetat isoliert. Sie wird aus Äthylacetat kristallin erhalten und zeigt einen Schmelzintervall von 105-115 ° und eine optische Drehung  $[\alpha]_D^{25}$  69,95°±0,05° (c = 1 % in Methanol).

35

Das Ausgangsmaterial kann beispielsweise wie folgt hergestellt werden:

a) N-[(2'-Cyanobiphenyl-4-yl)-methyl]-(L)-valinbenzylester

40

Eine Lösung von 13,6 g (50 mMol) 4-Brommethyl-2'-cyanobiphenyl, 22,8 g (60 mMol) (L)-ValOBz-Tosylat und 34 ml Hünigbase in 100 ml DMF wird 1 Stunde bei 80° gerührt. Das Reaktionsgemisch wird dann abgekühlt, auf 300 ml Eiswasser gegossen und mit 150 ml Äthylacetat extrahiert. Durch Waschen des Extraktes mit wässriger Kaliumbicarbonatlösung, Trocknen und Eindampfen erhält man die rohe Titelverbindung als Öl, das ein Hydrochlorid vom Smp. 172-173° bildet.

b) N-[(2'-Cyanobiphenyl-4-yl)-methyl]-N-valeryl-(L)-valinbenzylester

45

6,2 g (15,5 mMol) N-[(2'-Cyanobiphenyl-4-yl)-methyl]-(L)-valinbenzylester und 8,0 ml Hünigbase, gelöst in 50 ml Methylenchlorid werden unter Rühren mit 2,3 ml Valeriansäurechlorid versetzt und analog Beispiel 29b weiterbearbeitet. Man erhält so die Titelverbindung als gelbes Öl, das roh weiterverarbeitet wird ( $R_f$ -Wert 0,51, Toluol-Methanol 19: 1)

c) (S)-N-(1-Benzoyloxycarbonyl-2-methyl-prop-1-yl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin

50

6,6 g (13,6 mMol) roher N-[(2'-Cyanobiphenyl-4-yl)-methyl]-N-valeryl-(L)-valinbenzylester und 6,0 g (18 mMol) Tributylzinnazid werden in 75 ml o-Xylol 48 Stunden unter Rühren zum Sieden erhitzt. Nach 24 Stunden erfolgt ein Zusatz von 2,0 g Tributylzinnazid. Aufarbeitung analog Beispiel 23 unter Verwendung von 110 ml 1-n.Kalilauge während 20 Minuten ergibt die Titelverbindung als gelbliches Öl, das einen  $R_f$ -Wert von 0,40 (System S2) und eine optische Drehung  $[\alpha]_D^{25}$  - 36,6° (c = 1 % in Methanol) aufweist.

55

**Beispiel 55:**(S)-N-(1-Benzoyloxycarbonyl-2-methyl-prop-1-yl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin

Eine Lösung von 91 g (ca. 100 mMol) rohem N-[(2'-(1-Triphenylmethyl-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-yl)methyl]-

N-valeryl-(L)-valinbenzylester in 300 ml Dioxan wird bei 60° mit 300 ml 1-n.Salzsäure versetzt und 2 Stunden bei 60° gehalten. Das Dioxan wird hierauf im Vakuum abgedampft und die wässrige Phase mit 2-n.Kalilauge alkalisch gestellt. Neutrale Teile werden mit Aether extrahiert. Die Wasserphase ergibt durch Ansäuern und Extraktion mit Ethylacetat die rohe Titelverbindung als Oel ( $R_f$  0,40 im System S2).

Das Ausgangsmaterial kann beispielsweise wie folgt hergestellt werden:

a) N-[(2'-(1-Triphenylmethyl-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-yl)methyl]-(L)-valinbenzylester

Analog Beispiel 57a erhält man aus 4-Brommethyl-2'-(1-triphenylmethyl-tetrazol-5-yl)biphenyl die Titelverbindung ( $R_f$  0,78 im System B6), die roh weiterverwendet wird.

b) N-[(2'-(1-Triphenylmethyl-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-yl)methyl]-N-valeryl-(L)-valinbenzylester

Die unter a) erwähnte Verbindung wird mit 2,5 Äquivalenten Valeriansäurechlorid und 5 Äquivalenten Hünigbase in Methylenchlorid analog Beispiel 29b umgesetzt und aufgearbeitet. Die so erhaltene Titelverbindung wird roh weiterumgesetzt.

#### Beispiel 56: N-Butanoyl-N-(1-carboxy-1-methyl-ethyl)-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin

Eine Lösung von 2,1 g (4,2 mMol) 2-Amino-N-butyryl-2-methyl-N-[(2'-(1H-tetrazol-5-yl) biphenyl-4-yl)methyl]-propansäurebenzylester in 20 ml Methanol wird unter Zusatz von 0,2 g Pd/C (10 %) bei 5 bar Anfangsdruck hydriert, bis der Ausgangsbenzylester im DC (System B6, S2) nicht mehr nachzuweisen ist. Durch Filtration, Abdampfen des Lösungsmittels und Umkristallisation des Rückstandes aus  $\text{CH}_3\text{CN}$  erhält man die Titelverbindung vom Smp. 187- 189°.

Das Ausgangsmaterial kann beispielsweise wie folgt hergestellt werden:

a) 2-Amino-N-(2'-cyanobiphenyl-4-ylmethyl)-2-methyl-propansäure-benzylester

Analog Beispiel 29a erhält man unter Verwendung von 2-Amino-2-methyl-propansäurebenzylester-tosylat die Titelverbindung, die ein Hydrochlorid vom Smp. 200-202° (Ethylacetat-4-n.HCl in absolutem Ethanol) bildet.

b) 2-Amino-N-butyryl-N-(2'-cyanobiphenyl-4-ylmethyl)-2-methylpropansäure-benzylester

Eine Lösung von 6,3 g (15 mMol) des Hydrochlorids der unter a) beschriebenen Verbindung und 10,2 ml (60 mMol) Hünigbase in 60 ml Methylenchlorid wird mit 1,8 g (16 mMol) Buttersäurechlorid versetzt und über Nacht gerührt. Durch weitere Zusätze von Säurechlorid und Hünigbase wird die Reaktion vervollständigt. Aufarbeitung analog Beispiel 23b ergibt die Titelverbindung, die roh weiterumgesetzt wird.

c) 2-Amino-N-butyryl-2-methyl-N-[(2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl 4-yl)-methyl]-propansäure-benzylester

Aus der unter b) beschriebenen Verbindung (6 g, roh) und 5,2 g Tributylzinnazid in 50 ml o-Xylol erhält man analog Beispiel 23 die Titelverbindung vom Smp. 203-204° (aus Ethylacetat).

#### Beispiel 57: N-(4-Hydroxybut-1-yl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin

Analog Beispiel 33 erhält man aus N-[(2'-Cyanobiphenyl-4-yl)methyl]-N-(4-hydroxybutyl)-n-valeriansäureamid die Titelverbindung vom Smp. 110-111° (aus Ethylacetat).

Das Ausgangsmaterial kann beispielsweise wie folgt hergestellt werden:

a) 4-[N-(4-Hydroxybutyl)-aminomethyl]-2'-cyanobiphenyl

Analog Beispiel 33a erhält man unter Verwendung von 4-Aminobutanol die Titelverbindung als Oel ( $R_f$  0,18 im System B7), das roh weiterverwendet wird.

b) N-[(2'-Cyanobiphenyl-4-yl)-methyl]-N-(4-hydroxybutyl)-n-valeriansäureamid

Analog Beispiel 33b erhält man aus der unter a) beschriebenen Verbindung die Titelverbindung als Oel ( $R_f$  0,37) das roh weiter umgesetzt wird.

#### Beispiel 58:

(S)-N-(1-Benzoyloxycarbonyl-2-methyl-prop-1-yl)-N-[3-brom-2'-(1H-tetrazol-5-yl)-biphenyl-4-ylmethyl]-N-pentanoyl-amin

Eine Lösung von 4,5 g (8 mMol) N-[(3-Brom-2'-cyanobiphenyl-4-yl)methyl]-N-valeryl(L)-valinbenzylester und 3,4 g (10,4 mMol) Tributylzinnazid in 50 ml Xylol wird 20 Stunden unter Rückfluss zum Sieden erhitzt. Aufarbeitung analog Beispiel 54 und "flash"-Chromatographische Reinigung (Toluol-Methanol 4: 1) ergibt die Titelverbindung als farblosen Schaum ( $R_f$ -Wert 0,57, System S2).

Das Ausgangsmaterial kann beispielsweise wie folgt hergestellt werden:

a) 3'-Brom-4'-methyl- 1,1'-biphenyl-2-carbonitril

Eine Suspension von 21,0 g (0,157 Mol) wasserfreiem Aluminiumchlorid in 800 ml Tetrachloräthan wird mit 25,0 g (0,129 Mol) 4'-Methyl-1,1'-biphenyl-2-carbonitril versetzt und unter Rühren auf 60° Innentem-

peratur gebracht. Sobald das Aluminiumchlorid in Lösung gegangen ist, wird bei 60° Innentemperatur eine Lösung von 20,7 g (0,129 Mol) Brom in 100 ml Tetrachloräthan zugetropft. Das Reaktionsgemisch wird 24 Stunden bei 60° gerührt. Nach Zusatz von weiteren 6,2 g Aluminiumchlorid und Erwärmen auf 60-70° lässt sich in DC (Toluol) kein Ausgangsmaterial mehr feststellen. Das Reaktionsgemisch wird hierauf unter Eiskühlung mit 20 ml conc. Salzsäure zersetzt, die organische Phase abgetrennt und im Vakuum eingedampft. Der dunkle Rückstand wird in Äthylacetat gelöst, mit Wasser und Natriumcarbonat-Lösung gewaschen, getrocknet (MgSO<sub>4</sub>) und eingedampft. Das Rohprodukt wird flash-chromatographisch gereinigt, wodurch 22,0 g (62 % d. Th.) der Titelverbindung erhalten werden, Smp. 104-106° (aus Cyclohexan).

b) 3'-Brom-4'-brommethyl-1,1'-biphenyl-2-carbonitril

In eine Lösung von 8,9 g (0,033 Mol) 3'-Brom-4'-methyl-1,1'-biphenyl-2-carbonitril in 900 ml Tetrachloräthan werden nach Zugabe von 0,1 g Benzoylperoxid unter UV-Bestrahlung bei 100-110° 5,6 g (0,035 Mol) Brom, gelöst in 20 ml Tetrachloräthan, getropft. Nach 30 Minuten wird das Reaktionsgemisch abgekühlt und im Vakuum eingedampft. Der kristalline Rückstand wird aus Äthylacetat umkristallisiert und ergibt 4,1 g der Titelverbindung vom Smp. 152-153°.

c) N-[(3-Brom-2'-cyanobiphenyl-4-yl)methyl]-(L)-valin-benzylester

Eine Lösung von 4,63 g (12,2 mMol) (L)-Valinbenzylester-tosylat und 4,8 ml Hünig-Base in 20 ml DMF wird mit einer Lösung von 3,3 g (9,4 mMol) der unter b) beschriebenen Verbindung versetzt und 4 Stunden bei 100° gerührt. Aufarbeitung analog Beispiel 54a und "flash"-chromatographische Reinigung (n-Hexan-Ethylacetat 4:1) führen zur Titelverbindung als rotbraunem Öl mit R<sub>f</sub> 0,21 (n-Hexan-Ethylacetat 4:1).

d) N-[(3-Brom-2'-cyanobiphenyl-4-yl)methyl]-N-valeryl-(L)-valin benzylester

Aus der unter c) erwähnten Verbindung erhält man analog Beispiel 54b die Titelverbindung als gelbes Öl mit R<sub>f</sub> 0,17 (n-Hexan-Ethylacetat).

#### Beispiel 59:

(S)-N-[3-Brom-2'-(1H-tetrazol-5-yl)-biphenyl-4-ylmethyl]-N-(1-carboxy-2-methyl-prop-1-yl)-N-pentanoyl-amin

Eine Lösung von 2,4 g (4 mmol) N-[(3-Brom-2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-yl)methyl]-N-valeryl-(L)-valinbenzylester in 90 ml Dioxan wird unter Zusatz von 1,2 g Pd/C (10 %) bei 5 bar und Zimmertemperatur bis zur Aufnahme der berechneten Menge Wasserstoff hydriert. Nach dem Eindampfen der filtrierten Lösung wird der Eindampfrückstand in 2-n.Natronlauge gelöst, mit Äther extrahiert und die Wasserphase mit 2-n.Salzsäure sauer gestellt. Durch Extraktion mit Ethylacetat, Trocknen und Eindampfen erhält man die Titelverbindung als farblosen Schaum (R<sub>f</sub> 0,40, System S2), FAB-MS: m/e = 514 (M+H)<sup>+</sup>.

Beispiel 60: N-(2-Acetylminoethyl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin

9,9 g (22 mMol) rohes N-(2-Acetylmino-ethyl)-N-[2'-cyanobiphenyl-4-yl)methyl]-n-valeriansäureamid und 12,3 g (37 mMol) Tributylzinnazid werden in 100 ml Xylolemisch 30 Stunden unter Rückfluss erhitzt. Der sich abscheidende Niederschlag wird nach dem Abkühlen durch Dekantieren isoliert und anschliessend durch Verühren zwischen 100 ml Ether und 100 ml 1-n.Kalilauge in Lösung gebracht (3-4 Stunden). Aus der wässrigen, alkalischen Phase wird die Titelverbindung durch Ansäuern mit 2-n.HCl und Extraktion mit viel Ethylacetat isoliert und durch "flash"-Chromatographie (System S2) gereinigt. Man erhält so die Titelverbindung als Feststoff mit einem Schmelzintervall von 74-80°.

Das Ausgangsmaterial kann beispielsweise wie folgt hergestellt werden:

a) N-[2-2'-Cyanobiphenyl-4-yl)methylamino]ethyl]-acetamid

Aus 9,2 g (90 mMol) 2-Aminoethylacetamid und 8,1 g (30 mMol) 4-Brommethyl-2'-cyanobiphenyl in 100 ml Dioxan erhält man analog Beispiel 23a die Titelverbindung als Öl, das roh weiterverwendet wird.

b) N-[(2-Acetylmino-ethyl)-N-[(2'-cyanobiphenyl-4-yl)methyl]-n-valeriansäureamid

Eine Lösung von 4,2 g (8,8 mMol) der unter a) erwähnten Verbindung und 5,0 ml Hünig-Base in 40 ml Methylenchlorid wird mit 2,4 g (20 mMol) Valeriansäurechlorid versetzt und 24 Stunden unter Rückfluss zum Sieden erhitzt. Aufarbeitung analog Beispiel 23b und "flash"-chromatographische Reinigung (n-Hexan-Ethylacetat 4:1) ergeben die Titelverbindung als gelbes Öl mit R<sub>f</sub> 0,17 (n-Hexan-Ethylacetat 4:1).

#### Beispiel 61:

N-[2-(n-Butoxycarbonyl)-2,2-tetramethylen-ethyl]-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin

0,490 g N-[(2'-(1H-Tetrazol-5-yl)biphenyl-4-yl)methyl]-N-valeryl-1-aminomethyl-cyclopentan-1-carbonsäure wird in 20 ml 1-Butanol gelöst, mit Molekularsieb 4Å sowie 0,5 ml 4N Salzsäure versetzt und 48 Stunden

zum Rückfluss erhitzt. Das Reaktionsgemisch wird im Vakuum eingedampft und an Kieselgel 60 (40-63  $\mu\text{m}$ ) mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ -MeOH 95:5 gereinigt,  $R_f = 0,73$  (System N8). MS (FAB):  $m/e$  518 ( $\text{M}^+\text{H}$ ), 540 ( $\text{M}^+\text{Na}$ ).

5

**Beispiel 62:**

N-(2-Ethoxycarbonyl-2,2-pentamethylen-ethyl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin

8,70 g N-[(2'-Cyano-biphenyl-4-yl)methyl]-N-valeryl-1-aminomethyl-cyclohexan-1-carbonsäureethylester werden analog Beispiel 1 umgesetzt. Das Rohprodukt wird an Kieselgel 60 (40-63  $\mu\text{m}$ ) mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ -MeOH 95:5 gereinigt,  $R_f = 0,66$  (System N8). MS (FAB):  $m/e$  504 ( $\text{M}^+\text{H}$ ), 526 ( $\text{M}^+\text{Na}$ ), 542 ( $\text{M}^+\text{K}$ ).

Das Ausgangsmaterial kann beispielsweise folgendermassen hergestellt werden:

a) 1-Aminomethyl-cyclohexan-1-carbonsäureethylester wird erhalten durch hydrieren von 72,08g 1-Cyano-cyclohexan-1-carbonsäureethylester (T. Kurihara et al. Tet. Lett. 1976, 2455) in 600 ml Aethanol, der ca. 4 % Ammoniak enthält, in Gegenwart von 20 g Raney-Nickel bei 45°C und unter Normaldruck. Nach Entfernen des Katalysators und Lösungsmittels wird das Produkt durch Destillation erhalten, Siedepunkt 72-75°C bei 0,3 mbar.

b) N-[(2'-Cyano-biphenyl-4-yl)methyl]-1-aminomethyl-cyclohexan-1-carbonsäureethylester wird analog Beispiel 41a) aus 5,422 g 4-Brommethyl-2'-cyano-biphenyl und 9,264 g 1-Aminomethyl-cyclohexan-1-carbonsäureethylester erhalten und an Kieselgel 60 (40-63  $\mu\text{m}$ ) mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ -MeOH 97,5:2,5 gereinigt,  $R_f = 0,67$  (System N6).

c) N-[(2'-Cyano-biphenyl-4-yl)methyl]-N-valeryl-1-aminomethyl-1-carbonsäureethylester wird analog Beispiel 1c) aus 7,12 g N-[(2'-Cyano-biphenyl-4-yl)methyl]-1-aminomethylcyclohexan-1-carbonsäureethylester erhalten und extraktiv gereinigt,  $R_f = 0,68$  (System N6).

25

**Beispiel 63:**

N-(2-Benzylaminocarbonyl-2,2-tetramethylen-ethyl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin

0,507 g N-[(2'-(1H-Tetrazol-5-yl)biphenyl-4-yl)methyl]-N-valeryl-1-aminomethyl-cyclopentan-1-carbonsäure wird analog Beispiel 48 mit 0,214 g Benzylamin umgesetzt und das Rohprodukt wird an Kieselgel 60 (40-63  $\mu\text{m}$ ) mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ -MeOH 95:5 gereinigt,  $R_f = 0,49$  (System N8). MS (FAB):  $m/e$  551 ( $\text{M}^+\text{H}$ ), 573 ( $\text{M}^+\text{Na}$ ).

Beispiel 64: N-(2-Carboxy-2-ethyl-but-1-yl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin

35

1,146 g N-[(2'-(1H-Tetrazol-5-yl)biphenyl-4-yl)methyl]-N-valeryl-2-aminomethyl-2-ethyl-buttersäure-ethylester werden in 10 ml Ethanol gelöst, mit 4,66 ml 2N NaOH-Lösung versetzt und 20 Stunden zum Rückfluss erhitzt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur und Zugabe von 4,66 ml 2N Salzsäure wird eingedampft. Das Produkt wird durch Chromatographie an Kieselgel 60 (40-63  $\mu\text{m}$ ) mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ -MeOH 80:20 isoliert,  $R_f = 0,38$  (System N8). MS (FAB):  $m/e$  486 ( $\text{M}^+\text{Na}$ ), 502 ( $\text{M}^+\text{K}$ ).

40

**Beispiel 65:**

(S)-N-(1-Carboxy-2-methyl-prop-1-yl)-N-ethoxycarbonyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin

0.34 g N-Carboethoxy-N-[(2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-yl)-methyl]-(L)-valin-benzylester und 0.17 g Palladiumkohle (10%) werden in 10 ml Tetrahydrofuran unter Normaldruck 20 Stunden bis zur Sättigung hydriert. Es wird vom Katalysator abfiltriert und das Rohprodukt wird mittels Flashchromatographie (25 g Kieselgel, Fließmittel B1) gereinigt. Amorphes Produkt FAB-MS: $m/e$  = 424 ( $\text{M}^+\text{H}^+$ ).

45

Das Ausgangsmaterial kann beispielsweise wie folgt erhalten werden:

a) N-Carboethoxy-N-[(2'-Cyanobiphenyl-4-yl)methyl]-(L)-valin-benzylester

10.0 g N-[(2'-Cyanobiphenyl-4-yl)methyl]-(L)-valin-benzylester werden in 150 ml Chloroform gelöst und bei 0° mit 8.2 ml Diisopropylethylamin versetzt. Man gibt 2.4 ml Chlorameisensäureethylester zu und erhitzt während 3 Stunden zum Rückfluss. Das Reaktionsgemisch wird mit 0.1 M-Salzsäure und Sole gewaschen, getrocknet und eingeeengt. Amorphes Produkt. DC (System N3)  $R_f$ -Wert: 0.45.

55

b) N-Carboethoxy-N-[(2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-yl)methyl]-(L)-valin-benzylester

10.0 g N-Carboethoxy-N-[(2'-Cyanobiphenyl-4-yl)methyl]-(L)-valin-benzylester und 9.2 g Tributylzinnazid werden in 150 ml Xylol 18 Stunden zum Rückfluss erhitzt. Das Reaktionsgemisch wird eingeeengt und der Rückstand während 15 Minuten in 5M etherischer Salzsäure verrührt. Man engt wieder ein, löst den Rückstand in Ether und extrahiert mit kalter 4M Kalilauge. Die Wasserphase wird sauer gestellt und mit Essigester extrahiert. Diese Essigesterphase wird mit Sole gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und

eingengt. Das Rohprodukt wird mittels Flashchromatographie (250 g Kieselgel, Fließmittel N6) gereinigt. Amorphes Produkt, DC (System N6)  $R_f$ -Wert: 0.22.

5

Beispiel 66:

(S)-N-(1-Carboxy-2-methyl-prop-1-yl)-N-propyloxycarbonyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin

Analog Beispiel 1 ausgehend von 0.14 g N-Carbopropoxy-N-[(2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-yl)-methyl]-(L)-valin und 0.07 g Palladiumkohle wird nach Flashchromatographie (B1) das amorphe Produkt erhalten. FAB-MS:  $m/e = 438$  ( $M+H^+$ ).

Das Ausgangsmaterial kann beispielsweise wie folgt erhalten werden:

a) N-Carbopropoxy-N-[(2'-Cyanobiphenyl-4-yl)methyl]-(L)-valin-benzylester ausgehend von 1.0 g N-[(2'-Cyanobiphenyl-4-yl)methyl]-(L)-valin-benzylester 0.8 ml Diisopropylethylamin und 0.34 ml Chlorameisensäurepropylester und anschließender Flashchromatographie mit System N3. Amorphes Produkt. DC (System N2)  $R_f$ -Wert: 0.38.

b) N-Carbopropoxy-N-[(2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-yl)methyl]-(L)-valin-benzylester ausgehend von 1.04 g N-Carbopropoxy-N-[(2'-Cyanobiphenyl-4-yl)methyl]-(L)-valin-benzylester und 1.1 g Tributylzinnazid und anschließender Flashchromatographie mit dem System N6. Amorphes Produkt, DC (System N6)  $R_f$ -Wert: 0.21.

20

Beispiel 67:

(S)-N-Butyloxycarbonyl-N-(1-Carboxy-2-methyl-prop-1-yl)-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin

Analog Beispiel 1 ausgehend von 0.40 g N-Carbobutoxy-N-[(2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-yl)-methyl]-(L)-valin und 0.20 g Palladiumkohle wird nach Flashchromatographie (B1) das amorphe Produkt erhalten. FAB-MS:  $m/e = 452$  ( $M+H^+$ ).

Das Ausgangsmaterial kann beispielsweise wie folgt erhalten werden:

a) N-Carbobutoxy-N-[(2'-Cyanobiphenyl-4-yl)methyl]-(L)-valin-benzylester ausgehend von 1.0 g N-[(2'-Cyanobiphenyl-4-yl)methyl]-(L)-valin-benzylester 0.8 ml Diisopropylethylamin und 0.34 ml Chlorameisensäurebutylester und anschließender Flashchromatographie mit System N3. Amorphes Produkt. DC (System N2)  $R_f$ -Wert: 0.41.

b) N-Carbobutoxy-N-[(2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-yl)methyl]-(L)-valin-benzylester ausgehend von 1.05 g N-Carbobutoxy-N-[(2'-Cyanobiphenyl-4-yl)methyl]-(L)-valin-benzylester und 1.05 g Tributylzinnazid und anschließender Flashchromatographie mit dem System N6. Amorphes Produkt, DC (System N6)  $R_f$ -Wert: 0.17.

35

Beispiel 68:

(S)-N-(1-Carboxy-2-methyl-prop-1-yl)-N-methoxycarbonyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin

40

Analog Beispiel 1 ausgehend von 2.40 g N-Carbomethoxy-N-[(2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-yl)-methyl]-(L)-valin und 0.50 g Palladiumkohle wird nach Flashchromatographie (B1) das amorphe Produkt erhalten. FAB-MS:  $m/e = 410$  ( $M+H^+$ ).

Das Ausgangsmaterial kann beispielsweise wie folgt erhalten werden:

a) N-Carbomethoxy-N-[(2'-Cyanobiphenyl-4-yl)methyl]-(L)-valin-benzylester ausgehend von 4.0 g N-[(2'-Cyanobiphenyl-4-yl)methyl]-(L)-valin-benzylester 3.3 ml Diisopropylethylamin und 0.78 ml Chlorameisensäuremethylester und anschließender Flashchromatographie mit System N3. Amorphes Produkt. DC (System N3)  $R_f$ -Wert: 0.34.

b) N-Carbomethoxy-N-[(2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-yl)methyl]-(L)-valin-benzylester ausgehend von 3.21 g N-Carbomethoxy-N-[(2'-Cyanobiphenyl-4-yl)methyl]-(L)-valin-benzylester und 3.50 g Tributylzinnazid und anschließender Flashchromatographie mit dem System N6. Amorphes Produkt, DC (System N6)  $R_f$ -Wert: 0.26.

50

Beispiel 69:

55

In analoger Weise wie in Beispiel 47 beschrieben kann man auch das N-(2-Diethylaminocarbonyl-2,2-tetramethylen-ethyl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin [ $R_f$ -Wert: 0,47 (System N8)] herstellen.

Beispiel 70:

5 In analoger Weise wie in Beispiel 47 beschrieben kann man auch das N-(2-Methyl-2-morpholin-4-ylcarbonyl-propyl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin [ $R_f$ -Wert: 0,61 (System N8)] herstellen.

Beispiel 71:

10 In analoger Weise wie in Beispiel 64 beschrieben kann man auch das N-(2-Carboxy-2-methyl-propyl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin [ $R_f$ -Wert: 0,39 (System N8)] herstellen.

Beispiel 72:

15 In analoger Weise wie in Beispiel 40 beschrieben kann man auch das N-(2-Carboxy-2,2-pentamethylen-ethyl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin [ $R_f$ -Wert: 0,33 (System N8)] herstellen.

Beispiel 73:

20 Eine Lösung von 1,5 g (2,8 mmol) N-(1-Benzyloxycarbonylcyclopentyl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin in 20 ml Dioxan wird unter Zusatz von 0,3 g Pd/C (10%) in analoger Weise wie in Beispiel 56 beschrieben hydriert. Nach Reinigung durch Flash-Chromatographie (Kieselgel; System S2) erhält man das N-(1-Carboxycyclopentyl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin in Form eines Schaumes [ $R_f$ -Wert: 0,29 (System S2)].

Das Ausgangsmaterial kann z. B. wie folgt hergestellt werden:

a) Ein Gemisch aus 2,72 g (10 mmol) 4-Brommethyl-2'-cyano-biphenyl, 2,63 g (12 mmol) 1-Aminocyclopentancarbonsäurebenzylester, 3,4 ml (20 mmol) Hünigbase und 10 ml N,N-Dimethylformamid wird unter Rühren 2 Stunden auf 130 bis 140° (Badtemperatur) erhitzt. Nach dem Abkühlen wird das Reaktionsgemisch auf 50 ml Eiswasser gegossen. Durch Extraktion mit Ethylacetat erhält man das rohe N-(1-Benzyloxycarbonylcyclopentyl)-N-(2'-cyanobiphenyl-4-ylmethyl)-amin, das ein zwischen 180 und 182° (Ethanol/Diethylether) schmelzendes Hydrochlorid bildet.

b) Eine Lösung von 2,9 g (6,5 mmol) N-(1-Benzyloxycarbonylcyclopentyl)-N-(2'-cyanobiphenyl-4-ylmethyl)-amin-hydrochlorid und 4,4 ml (26 mmol) Hünigbase in 50 ml Ethylacetat wird mit 1,1 g (9 mmol) Pentanoylchlorid versetzt und das Gemisch 15 Stunden bei 25 bis 30° gerührt. Nach Zusatz von weiteren 0,5 g Pentanoylchlorid wird weitere 8 Stunden gerührt. Das Reaktionsgemisch wird dann mit 10 ml wässriger Ammoniaklösung (5%) versetzt und 0,5 Stunden gerührt. Die Ethylacetatphase wird abgetrennt, nacheinander mit 2 N-Salzsäure, Wasser und Natriumhydrogencarbonatlösung gewaschen, getrocknet und eingedampft. Man erhält so das N-(1-Benzyloxycarbonylcyclopentyl)-N-(2'-cyanobiphenyl-4-ylmethyl)-N-pentanoyl-amin in Form eines braunen Oels [ $R_f$ -Wert: 0,53 (System B7)], das in roher Form weiterumgesetzt wird.

c) Ein Gemisch aus 3,2 g (6,5 mmol) N-(1-Benzyloxycarbonylcyclopentyl)-N-(2'-cyanobiphenyl-4-ylmethyl)-N-pentanoyl-amin, 3,3 g (9,8 mmol) Tributylzinnazid und 35 ml o-Xylol wird 24 Stunden unter Rückfluss erhitzt. Aufarbeitung des Gemisches in analoger Weise wie in Beispiel 23 beschrieben ergibt das N-(1-Benzyloxycarbonylcyclopentyl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin in Form eines gelben Oels [ $R_f$ -Wert: 0,37 (System S2)], das in roher Form weiterumgesetzt werden kann.

Beispiel 74:

50 Eine Lösung von 2,4 g (4,3 mmol) N-(1-Benzyloxycarbonylcyclohexyl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin in 40 ml Dioxan wird unter Zusatz von 0,5 g Pd/C (10%) in analoger Weise wie in Beispiel 73 beschrieben hydriert und aufgearbeitet. Man erhält so das N-(1-Carboxycyclohexyl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin in Form von farblosen Kristallen (aus Ethylacetat), die zwischen 134 und 136° schmelzen.

55 Das Ausgangsmaterial kann z. B. wie folgt hergestellt werden:

a) Das N-(1-Benzyloxycarbonylcyclohexyl)-N-(2'-cyanobiphenyl-4-ylmethyl)-amin, das ein zwischen 164 und 166° (Isopropanol) schmelzendes Hydrochlorid bildet, erhält man in analoger Weise wie in Beispiel 73a) beschrieben.

b) Eine Lösung von 2,9 g (6,8 mmol) N-(1-Benzyloxycarbonylcyclohexyl)-N-(2'-cyanobiphenyl-4-ylmethyl)-amin und 4,4 ml (26 mmol) Hünigbase in 50 ml Ethylacetat wird mit 1,1 g (9 mmol) Pentanoylchlorid versetzt

und das Gemisch 24 Stunden unter Rückfluss erhitzt. Nach dem Abkühlen wird das Reaktionsgemisch mit 20 ml wässriger Ammoniaklösung (2 N) versetzt und 1 Stunde gerührt. Die organische Phase wird abgetrennt, nacheinander mit 2 N-Salzsäure, gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung und Sole gewaschen, getrocknet und eingedampft. Man erhält so das N-(1-Benzoyloxycarbonylcyclohexyl)-N-(2'-cyanobiphenyl-4-ylmethyl)-N-pentanoyl-amin in Form eines braunen Oels [ $R_f$ -Wert: 0,44 (Toluol/Methanol = 19:1)], das in roher Form weiterumgesetzt wird.

c) Ein Gemisch aus 3,3 g (6,5 mmol) N-(1-Benzoyloxycarbonylcyclohexyl)-N-(2'-cyanobiphenyl-4-ylmethyl)-N-pentanoyl-amin, 4,1 g (12,3 mmol) Tributylzinnazid und 30 ml o-Xylol wird 44 Stunden unter Rückfluss erhitzt. Aufarbeitung des Gemisches in analoger Weise wie in Beispiel 23 beschrieben ergibt das N-(1-Benzoyloxycarbonylcyclohexyl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin in Form von hellbraunen Kristallen, die zwischen 189 und 190° (aus Ethylacetat/Diethylether) schmelzen.

#### 15 Beispiel 75:

In analoger Weise wie in Beispiel 74 beschrieben kann man auch das N-(1-Carboxy-1-ethyl-prop-1-yl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin [heller Schaum;  $R_f$ -Wert: 0,35 (System S2)] herstellen.

#### 20 Beispiel 76:

170 mg (S)-N-(1-Benzoyloxycarbonyl-5-benzoyloxycarbonylamino-pent-1-yl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin werden in 5 ml Methanol gelöst. Die Lösung wird mit 170 mg Palladium-/Kohle (10%) versetzt und das Gemisch unter Normaldruck und bei Raumtemperatur bis zur Sättigung hydriert. Das Gemisch wird über Hyflo filtriert und das Filtrat eingedampft, wodurch das reine (S)-N-(5-Amino-1-carboxypent-1-yl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin in Form eines weissen Schaumes erhalten wird [MS (FAB):  $m/z$  = 465, (M + H)<sup>+</sup>].

Das Ausgangsmaterial kann z. B. wie folgt hergestellt werden:

30 a) 5,0 g (S)-2-Amino-6-benzoyloxycarbonylamino-hexansäwebenzylester werden in 250 ml N,N-Dimethylformamid gelöst. Die Lösung wird mit 4,33 ml N,N-Diisopropyl-N-ethyl-amin versetzt und das Gemisch auf 80° erwärmt, 30 Minuten gerührt, mit 4,44 g 4-Brommethyl-2'-(1-triphenylmethyl-1H-tetrazol-5-yl)-biphenyl versetzt, 16 Stunden bei 80° gerührt und dann eingedampft. Der Rückstand wird mit Wasser und Ethylacetat aufgearbeitet. Die organische Phase wird getrocknet und mittels Flashchromatographie gereinigt (200 g Kieselgel; System N4). Das (S)-N-(1-Benzoyloxycarbonyl-5-benzoyloxycarbonylamino-pent-1-yl)-N-[2'-(1-triphenylmethyl-1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin wird in Form eines braunen Oels erhalten [ $R_f$ -Wert: 0,18 (System N3)].

40 b) 1,1 g (S)-N-(1-Benzoyloxycarbonyl-5-benzoyloxycarbonylamino-pent-1-yl)-N-[2'-(1-triphenylmethyl-1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin werden in 20 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> gelöst. Die Lösung wird auf 0° gekühlt und mit 0,408 ml N,N-Diisopropyl-N-ethyl-amin und anschliessend mit 0,29 ml Pentanoylchlorid versetzt. Man rührt das Gemisch 15 Minuten in einem Eisbad und dann 16 Stunden bei Raumtemperatur. Das Gemisch wird dann mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> verdünnt, nacheinander mit 1 N-Natronlauge, 1 N-Salzsäure, Wasser und Sole gewaschen und über MgSO<sub>4</sub> getrocknet. Nach Reinigung mittels Flashchromatographie (200 g Kieselgel; System N3) erhält man das (S)-N-(1-Benzoyloxycarbonyl-5-benzoyloxycarbonylamino-pent-1-yl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1-triphenylmethyl-1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin in Form eines bräunlichen Oels [ $R_f$ -Wert: 0,34 (System N2)].

45 c) 1,07 g (S)-N-(1-Benzoyloxycarbonyl-5-benzoyloxycarbonylamino-pent-1-yl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1-triphenylmethyl-1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin werden in 15 ml Dioxan gelöst. Diese Lösung wird mit 1,5 ml einer Lösung von Chlorwasserstoff in Dioxan (7 N) versetzt und das Gemisch 4,5 Stunden bei 40° gerührt, eingedampft und mittels Flashchromatographie gereinigt (200 g Kieselgel; System N6). Man erhält so das (S)-N-(1-Benzoyloxycarbonyl-5-benzoyloxycarbonylamino-pent-1-yl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin [ $R_f$ -Wert: 0,42 (System N7)].

#### 55 Beispiel 77:

Ein Gemisch aus 3,64 g N-Butansulfonyl-N-(2'-cyanobiphenyl-4-ylmethyl)-N-(2-ethoxycarbonyl-2,2-pentamethylen-ethyl)-amin, 5,0 g Tributylzinnazid und 20 ml o-Xylol wird 15 Stunden unter Rückfluss erhitzt. Nach dem Abkühlen wird das Gemisch eingedampft. Der Rückstand wird mit 20 ml methanolischer Salzsäure (3 N) versetzt und das Gemisch 1 Stunde gerührt und dann eingedampft. Der Rückstand wird in Diethylether aufgenommen. Die Etherlösung wird mit 1 N-Natronlauge extrahiert. Die wässrige Phase wird mit konzentrierter Salz-



säure auf pH 3 angesäuert und mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet und eingeeengt. Der Rückstand wird durch Flashchromatographie gereinigt (220 g Kieselgel;  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{Aceton} = 9:1$ ). Kristallisation aus Pentan liefert das N-Butansulfonyl-N-(2-ethoxycarbonyl-2,2-pentamethylen-ethyl)-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin [Smp.:  $121^\circ$  (Zersetzung)].

Das Ausgangsmaterial kann z. B. wie folgt hergestellt werden:

a) 3,0 g 1-Aminomethyl-1-ethoxycarbonyl-cyclohexan werden in 25 ml  $\text{CHCl}_3$  gelöst. Die Lösung wird bei Raumtemperatur mit 0,7 ml Butansulfonylchlorid versetzt. Das Gemisch wird 5 Stunden unter Rückfluss erhitzt und nach dem Abkühlen eingedampft. Der Rückstand wird in Diethylether aufgenommen. Die etherische Phase wird nacheinander mit 1 N-Salzsäure und Wasser extrahiert, über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet und eingedampft. Der gelbe harzige Rückstand, das rohe N-Butansulfonyl-N-(2-ethoxycarbonyl-2,2-pentamethylen-ethyl)-amin [ $R_f$ -Wert: 0,64 (System N2)], kann ohne weitere Reinigung weiterumgesetzt werden.

b) 3,75 g N-Butansulfonyl-N-(2-ethoxycarbonyl-2,2-pentamethylen-ethyl)-amin werden in 30 ml Tetrahydrofuran gelöst. Die Lösung wird mit einem Eisbad gekühlt und mit 309 mg Natriumhydrid-Dispersion (80% in Öl) versetzt. Nach dem Erwärmen auf Raumtemperatur werden 3,5 g 4-Brommethyl-2'-cyano-biphenyl zugegeben. Das Gemisch wird 30 Stunden bei Raumtemperatur und dann 4 Stunden bei  $60^\circ$  gerührt und nach dem Abkühlen eingeeengt. Der Rückstand wird in Diethylether aufgenommen. Die etherische Phase wird nacheinander mit 1 N-Salzsäure und Wasser extrahiert, getrocknet und eingeeengt. Flashchromatographie des Rückstands (300 g Kieselgel; Hexan/tert.-Butylmethylether = 4:1) liefert das reine N-Butansulfonyl-N-(2'-cyanobiphenyl-4-ylmethyl)-N-(2-ethoxycarbonyl-2,2-pentamethylen-ethyl)-amin in Form eines gelben Harzes [ $R_f$ -Wert: 0,46 (Hexan/tert.-Butylmethylether = 1:1)].

#### Beispiel 78:

1,8 g N-Butansulfonyl-N-(2-ethoxycarbonyl-2,2-pentamethylen-ethyl)-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin werden in 50 ml Methanol/Wasser (1:1) aufgenommen. Das Gemisch wird mit 5,0 g Natriumhydroxid versetzt, 20 Stunden unter Rückfluss erhitzt, auf Raumtemperatur abgekühlt, mit Wasser verdünnt und mit Ethylacetat extrahiert. Die wässrige Phase wird mit konzentrierter Salzsäure auf pH 3 angesäuert, mit NaCl gesättigt und mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden getrocknet und eingedampft. Umkristallisation aus Diethylether/Hexan liefert das reine N-Butansulfonyl-N-(2-carboxy-2,2-pentamethylen-ethyl)-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin [Smp.:  $123^\circ$  (Zersetzung)].

#### Beispiel 79:

In analoger Weise wie in Beispiel 77 beschrieben kann man auch das N-Butansulfonyl-N-(2-ethoxycarbonyl-2-methyl-prop-1-yl)-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin (Smp.:  $104^\circ$ ) herstellen.

#### Beispiel 80:

In analoger Weise wie in Beispiel 78 beschrieben kann man auch das N-Butansulfonyl-N-(2-carboxy-2-methyl-prop-1-yl)-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin (Smp.:  $137^\circ$ ) herstellen.

#### Beispiel 81:

In analoger Weise wie in Beispiel 77 beschrieben kann man auch das (S)-N-Butansulfonyl-N-(1-tert.-butoxycarbonyl-ethyl)-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin herstellen, ausgehend von (S)-2-Aminopropionsäure-tert.-butylester.

#### Beispiel 82:

750 mg (S)-N-Butansulfonyl-N-(1-tert.-butoxycarbonyl-ethyl)-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin werden 24 Stunden bei  $0^\circ$  mit salzsaurem Eisessig (1,9 N) behandelt. Eindampfen des Gemisches und Flashchromatographie des Rückstands (100 g Kieselgel;  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{Ethylacetat/Toluol/Ameisensäure} = 40:40:20:4$ ) liefert das (S)-N-Butansulfonyl-N-(1-carboxyethyl)-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin in Form eines weissen amorphen Pulvers [Smp.:  $90^\circ$  (Zersetzung bei  $127^\circ$ )].

Beispiel 83:

5 In analoger Weise wie in den Beispielen 77 und 37 beschrieben kann man auch das (S)-N-Butansulfonyl-N-(1-carboxy-2-methyl-prop-1-yl)-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin [Smp.: 103° (Zersetzung)] herstellen, ausgehend von (S)-2-Amino-3-methyl-butansäurebenzylester-p-toluolsulfonat.

Beispiel 84:

10 In analoger Weise wie in Beispiel 48 beschrieben kann man auch das (S)-N-(1-Aminocarbonyl-2-methyl-prop-1-yl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin (Smp.: 177 bis 178°) herstellen.

Beispiel 85:

15 In analoger Weise wie in Beispiel 48 beschrieben kann man auch das (S)-N-(2-Methyl-1-methylaminocarbonyl-prop-1-yl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin (Smp.: 183 bis 184°) herstellen.

Beispiel 86:

20 In analoger Weise wie in Beispiel 48 beschrieben kann man auch das (S)-N-(1-Dimethylaminocarbonyl-2-methyl-prop-1-yl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin (Smp.: 179 bis 180°) herstellen.

Beispiel 87:

25 In analoger Weise wie in Beispiel 48 beschrieben kann man auch das (S)-N-(2-Methyl-1-morpholin-4-ylcarbonyl-prop-1-yl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin [Smp.: 130° (Zersetzung)] herstellen.

Beispiel 88:

30 In analoger Weise wie in Beispiel 8 beschrieben kann man auch das (S)-N-(2'-Carboxybiphenyl-4-ylmethyl)-N-(1-carboxy-2-methyl-prop-1-yl)-N-pentanoylamin (Smp.: 66 bis 68°) herstellen.

Beispiel 89:

40 In analoger Weise wie in Beispiel 16 beschrieben kann man auch das (S)-N-(1,2-Dicarboxyethyl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin (Smp.: 303 bis 305°) herstellen.

Beispiel 90:

45 In analoger Weise wie in Beispiel 16 beschrieben kann man auch das (S)-N-(1-Carboxy-2-methyl-prop-1-yl)-N-(5-oxopent-1-en-5-yl)-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin (Smp.: 108 bis 109°) herstellen.

Beispiel 91:

50 In analoger Weise wie vorstehend beschrieben kann man auch die folgenden Verbindungen herstellen:

1. (S)-N-(1-Carboxy-3-phenyl-prop-1-yl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin (Smp.: 124 bis 125°);
2. (S)-N-(2-Cyclohexyl-1-hydroxymethyl-ethyl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin (Smp.: 86 bis 87°);
3. (R)-N-(1-Methoxycarbonyl-2-methyl-prop-1-yl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin (Smp.: 77 bis 78°);
- 55 4. (S)-N-(2-Hydroxy-1-methoxycarbonyl-ethyl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin;
5. N-Pentanoyl-N-(1H-tetrazol-5-ylmethyl)-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin;
6. N-Pentanoyl-N-pyrid-3-ylmethyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin;
7. (S)-N-(1-Carboxy-4-guanidino-but-1-yl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-

- amin-hydrochlorid [ $R_f$ -Wert: 0,34 ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{konzentriertes Ammoniak} = 20:10:1$  )];
8. N-(2-Hydroxy-1-methoxycarbonyl-prop-1-yl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin;
9. N-(1-Benzoyloxycarbonyl-1-methyl-ethyl)-N-butanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin (Smp.: 203 bis 204°);
10. (S)-N-(1-Carboxy-3-methyl-but-1-yl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin (Smp.: >300°);
11. N-(1-Carboxy-2-hydroxy-ethyl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin;
12. (S)-N-(1-Carboxy-2-hydroxy-ethyl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin;
13. (S)-N-[2-Methyl-1-(2-phenylethylaminocarbonyl)-prop-1-yl]-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin (Smp.: 109 bis 111 °);
14. (S)-N-(2-Benzoyloxy-1-hydroxymethyl-ethyl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin;
15. (S)-N-(1-Carboxy-2-methyl-prop-1-yl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-3-ylmethyl]-amin (Smp.: 78 bis 79°);
16. (S)-N-(1-Carboxy-2-methyl-prop-1-yl)-N-pentanoyl-N-[3'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin (Smp.: 97 bis 98°);
17. (S)-N-[2-Methyl-1-(1,2,3,4-tetrahydrochinol-1-ylcarbonyl)-prop-1-yl]-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin (Smp.: 100 bis 110°);
18. (S)-N-(2-Methyl-1-piperidin-1-ylcarbonyl-prop-1-yl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin (Smp.: 100°);
19. (S)-N-[2-Methyl-1-(1,2,3,4-tetrahydroisochinol-2-ylcarbonyl)-prop-1-yl]-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin (Smp.: 122°);
20. N-(2-Hydroxymethyl-2-methyl-prop-1-yl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin [ $R_f$ -Wert: 0,45 ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH} = 4:1$  )];
21. N-Ethoxycarbonyl-N-(2-ethoxycarbonyl-2-methyl-prop-1-yl)-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin [ $R_f$ -Wert: 0,64 ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH} = 4:1$  )]; und
22. N-(2-Carboxy-2-methyl-prop-1-yl)-N-ethoxycarbonyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin [ $R_f$ -Wert: 0,32 ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH} = 4:1$  )].

Beispiel 92:

- 35 Tabletten, enthaltend je 50 mg Wirkstoff, z.B. (S)-N-(1-Carboxy-2-methylprop-1-yl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin, können wie folgt hergestellt werden:

Zusammensetzung (für 10000 Tabletten):

40	Wirkstoff	500,0 g
	Lactose	500,0 g
	Kartoffelstärke	352,0 g
	Gelatine	8,0 g
	Talk	60,0 g
45	Magnesiumstearat	10,0 g
	Siliciumdioxid (hochdispers)	20,0 g
	Ethanol	q. s.

- 50 Der Wirkstoff wird mit der Lactose und 292 g Kartoffelstärke vermischt, die Mischung mit einer alkoholischen Lösung der Gelatine befeuchtet und durch ein Sieb granuliert. Nach dem Trocknen mischt man den Rest der Kartoffelstärke, den Talk, das Magnesiumstearat und das hochdisperse Siliciumdioxid zu und presst das Gemisch zu Tabletten von je 145,0 mg Gewicht und 50,0 mg Wirkstoffgehalt, die gewünschtenfalls mit Teilkerben zur feineren Anpassung der Dosierung versehen sein können.

Beispiel 93:

- 55 Lacktabletten, enthaltend je 100 mg Wirkstoff, z.B. (S)-N-(1-Carboxy-2-methyl-prop-1-yl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin, können wie folgt hergestellt werden:

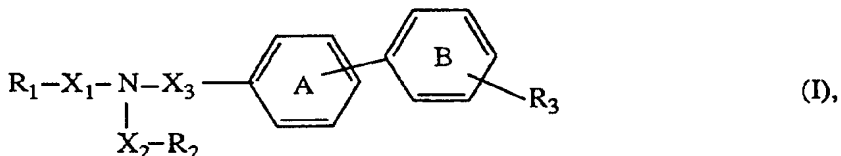
Zusammensetzung (für 1000 Tabletten):

5	Wirkstoff	100,00 g
	Lactose	100,00 g
	Maisstärke	70,00 g
	Talk	8,50 g
	Calciumstearat	1,50 g
10	Hydroxypropylmethylcellulose	2,36 g
	Schellack	0,64 g
	Wasser	q. s.
	Dichlormethan	q. s.

Der Wirkstoff, die Lactose und 40 g der Maisstärke werden gemischt und mit einem Kleister, hergestellt aus 15 g Maisstärke und Wasser (unter Erwärmen), befeuchtet und granuliert. Das Granulat wird getrocknet, der Rest der Maisstärke, der Talk und das Calciumstearat werden zugegeben und mit dem Granulat vermischt. Das Gemisch wird zu Tabletten (Gewicht: 280 mg) verpresst und diese mit einer Lösung der Hydroxypropylmethylcellulose und des Schellacks in Dichlormethan lackiert (Endgewicht der Lacktablette: 283 mg).

Beispiel 94:

In analoger Weise wie in den Beispielen 92 und 93 beschrieben können auch Tabletten und Lacktabletten, enthaltend eine andere Verbindung der Formel I oder ein pharmazeutisch verwendbares Salz einer Verbindung der Formel I, z.B. gemäss einem der Beispiele 1 bis 91, hergestellt werden.

**Patentansprüche****1. Eine Verbindung der Formel**

worin  $R_1$  einen gegebenenfalls durch Halogen oder Hydroxy substituierten aliphatischen Kohlenwasserstoffrest oder einen cycloaliphatischen oder araliphatischen Kohlenwasserstoffrest bedeutet;  $X_1$  für CO,  $SO_2$  oder  $-O-C(=O)-$ , wobei das Kohlenstoffatom der Carbonylgruppe an das in der Formel I eingezeichnete Stickstoffatom gebunden ist, steht;  $X_2$  einen gegebenenfalls durch Hydroxy, Carboxy, Amino, Guanidino, einen cycloaliphatischen oder aromatischen Rest substituierten zweiwertigen aliphatischen Kohlenwasserstoffrest oder einen zweiwertigen cycloaliphatischen Kohlenwasserstoffrest bedeutet, wobei ein Kohlenstoffatom des aliphatischen Kohlenwasserstoffrestes zusätzlich durch einen zweiwertigen aliphatischen Kohlenwasserstoffrest überbrückt sein kann;  $R_2$  gegebenenfalls verestertes oder amidiertes Carboxy, gegebenenfalls substituiertes Amino, gegebenenfalls acetalisiertes Formyl, 1H-Tetrazol-5-yl, Pyridyl, gegebenenfalls verethertes Hydroxy,  $S(O)_m-R$ , wobei m für 0, 1 oder 2 steht und R Wasserstoff oder einen aliphatischen Kohlenwasserstoffrest bedeutet, Alkanoyl, gegebenenfalls N-substituiertes Sulfamoyl oder  $PO_nH_2$  bedeutet, wobei n für 2 oder 3 steht;  $X_3$  einen zweiwertigen aliphatischen Kohlenwasserstoffrest bedeutet;  $R_3$  Carboxy, 5-Tetrazolyl,  $SO_3H$ ,  $PO_2H_2$ ,  $PO_3H_2$  oder Halogenalkylsulfamoyl ist; und die Ringe A und B unabhängig voneinander gegebenenfalls substituiert sind; in freier Form oder in Salzform.

**2. Eine Verbindung gemäss Anspruch 1 der Formel I, worin  $R_1$  einen gegebenenfalls durch Halogen oder Hydroxy substituierten aliphatischen Kohlenwasserstoffrest oder einen cycloaliphatischen oder araliphatischen Kohlenwasserstoffrest bedeutet;  $X_1$  für CO oder  $SO_2$  steht;  $X_2$  einen gegebenenfalls durch Hydroxy, einen cycloaliphatischen oder aromatischen Rest substituierten zweiwertigen aliphatischen Kohlenwasserstoffrest oder einen zweiwertigen cycloaliphatischen Kohlenwasserstoffrest bedeutet, wobei ein Kohlenstoffatom des aliphatischen Kohlenwasserstoffrestes zusätzlich durch einen zweiwertigen aliphatischen Kohlenwasserstoffrest überbrückt sein kann;  $R_2$  gegebenenfalls verestertes oder amidiertes Carboxy, gegebenenfalls substituiertes Amino, gegebenenfalls acetalisiertes Formyl, gegebenenfalls verethertes**

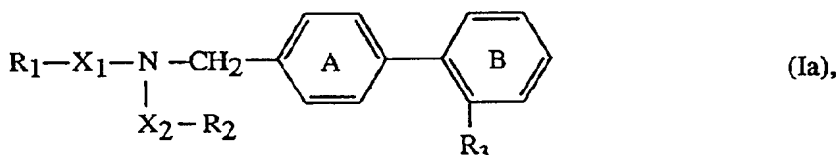
- Hydroxy,  $S(O)_m-R$ , wobei m für 0, 1 oder 2 steht und R Wasserstoff oder einen aliphatischen Kohlenwasserstoffrest bedeutet, gegebenenfalls N-substituiertes Sulfamoyl oder  $PO_nH_2$  bedeutet, wobei n für 2 oder 3 steht;  $X_3$  einen zweiwertigen aliphatischen Kohlenwasserstoff bedeutet;  $R_3$  Carboxy, 5-Tetrazolyl,  $SO_3H$ ,  $PO_2H_2$ ,  $PO_3H_2$  oder Halogenalkylsulfamoyl ist; und die Ringe A und B unabhängig voneinander gegebenenfalls substituiert sind, in freier Form oder in Salzform.
3. Eine Verbindung gemäss Anspruch 1 der Formel I, worin  $R_1$  einen gegebenenfalls durch Halogen oder Hydroxy substituierten aliphatischen Kohlenwasserstoffrest oder einen cycloaliphatischen oder araliphatischen Kohlenwasserstoffrest bedeutet;  $X_1$  für CO oder  $SO_2$  steht;  $X_2$  einen gegebenenfalls durch Hydroxy, einen cycloaliphatischen oder aromatischen Rest substituierten zweiwertigen aliphatischen Kohlenwasserstoffrest bedeutet;  $R_2$  gegebenenfalls verestertes oder amidiertes Carboxy, gegebenenfalls substituiertes Amino, gegebenenfalls acetalisiertes Formyl, gegebenenfalls verethertes Hydroxy,  $S(O)_m-R$ , wobei m für 0, 1 oder 2 steht und R Wasserstoff oder einen aliphatischen Kohlenwasserstoffrest bedeutet, Alkanoyl, gegebenenfalls N-substituiertes Sulfamoyl oder  $PO_nH_2$  bedeutet, wobei n für 2 oder 3 steht;  $X_3-CH_2-$  bedeutet;  $R_3$  Carboxy, 5-Tetrazolyl,  $SO_3H$ ,  $PO_2H_2$ ,  $PO_3H_2$  oder Halogenalkylsulfamoyl ist; und die Ringe A und B unabhängig voneinander gegebenenfalls substituiert sind, in freier Form oder in Salzform.
4. Eine Verbindung gemäss Anspruch 1 der Formel I, worin  $R_1$  Niederalkyl, Niederalkenyl, Niederalkinyl, Halogenniederalkyl, -niederalkenyl, -niederalkinyl, Hydroxyniederalkyl, -niederalkenyl, -niederalkinyl, Cycloalkyl, Cycloalkenyl, Phenylniederalkyl, Phenylniederalkenyl oder Phenylniederalkinyl bedeutet;  $X_1$  für CO oder  $SO_2$  steht;  $X_2$  Alkylen oder Alkyliden bedeutet, die gegebenenfalls durch Hydroxy, einen Cycloalkyl-, Cycloalkenyl-, einen Phenylrest oder einen 5- oder 6-gliedrigen, monocyclischen heteroaromatischen Rest mit bis zu vier gleichen oder verschiedenen Heteroatomen substituiert sind, wobei die cyclischen Reste ihrerseits gegebenenfalls substituiert sind durch Carboxy, welches gegebenenfalls verestert ist mit einem Alkohol, der sich von Niederalkyl, Phenylniederalkyl, Niederalkenyl, Niederalkinyl, Niederalkoxyniederalkyl, -niederalkenyl oder -niederalkinyl ableitet, Carbamoyl, in dem die Aminogruppe gegebenenfalls durch Niederalkyl, Niederalkenyl, Niederalkinyl, Phenylniederalkyl, Phenylniederalkenyl, Phenylniederalkinyl mono- oder unabhängig voneinander disubstituiert oder durch Niederalkylen- oder Niederalkylenoxyniederalkylen disubstituiert ist, Formyl, Diniederalkoxymethyl, Oxyniederalkylenoxymethylen;  $R_2$  Carboxy, welches gegebenenfalls verestert ist mit einem Alkohol, der sich von Niederalkyl, Phenylniederalkyl, Niederalkenyl, Niederalkinyl, Niederalkoxyniederalkyl, -niederalkenyl oder -niederalkinyl ableitet, Carbamoyl, in dem die Aminogruppe gegebenenfalls durch Niederalkyl, Niederalkenyl, Niederalkinyl, Phenylniederalkyl, Phenylniederalkenyl, Phenylniederalkinyl mono- oder unabhängig voneinander disubstituiert oder durch Niederalkylen- oder Niederalkylenoxyniederalkylen disubstituiert ist, Amino, in dem die Aminogruppe gegebenenfalls durch Niederalkyl, Niederalkenyl, Niederalkinyl, Phenylniederalkyl, Phenylniederalkenyl, Phenylniederalkinyl mono- oder unabhängig voneinander disubstituiert oder durch Niederalkylen- oder Niederalkylenoxyniederalkylen disubstituiert ist, Niederalkanoyl-, Phenylniederalkanoyl-, Benzoyl-, Niederalkansulfonyl-, Benzolsulfonyl-amino, Formyl, Diniederalkoxymethyl, Oxyniederalkylenoxymethylen, Hydroxy, Niederalkoxy, Niederalkenyl-oxo, Phenylniederalkoxy, Phenoxy,  $S(O)_m-R$ , wobei m für 0, 1 oder 2 und R für Wasserstoff, Niederalkyl, Niederalkenyl oder Niederalkinyl steht, Niederalkanoyl, Sulfamoyl, in dem die Aminogruppe gegebenenfalls durch Niederalkyl, Niederalkenyl, Niederalkinyl, Phenylniederalkyl, Phenylniederalkenyl, Phenylniederalkinyl mono- oder unabhängig voneinander disubstituiert ist, oder  $PO_nH_2$  bedeutet, wobei n für 2 oder 3 steht;  $X_3-CH_2-$  bedeutet; und  $R_3$  Carboxy, 5-Tetrazolyl,  $SO_3H$ ,  $PO_2H_2$ ,  $PO_3H_2$  oder Halogenniederalkylsulfamoyl bedeutet; wobei (hetero-)aromatische Reste einschliesslich der Ringe A und B unabhängig voneinander jeweils gegebenenfalls substituiert sind durch einen oder mehrere Substituenten ausgewählt aus Halogen, Hydroxy, Niederalkoxy, Niederalkenyl-oxo, jeweils gegebenenfalls durch Halogen oder Hydroxy substituiertes Niederalkyl, Niederalkenyl, Niederalkinyl, Niederalkoxyniederalkyl, -niederalkenyl, -niederalkinyl, Niederalkenyl-oxo, -niederalkenyl und -niederalkinyl, in freier Form oder in Salzform.
5. Eine Verbindung gemäss Anspruch 1 der Formel I, worin  $X_2$  Alkylen oder Alkyliden bedeutet, die gegebenenfalls durch Hydroxy, einen Cycloalkyl-, Cycloalkenyl-, einen Phenylrest oder einen 5- oder 6-gliedrigen, monocyclischen heteroaromatischen Rest mit bis zu vier gleichen oder verschiedenen Heteroatomen substituiert sind, wobei ein C-Atom von Alkylen bzw. Alkyliden durch  $C_2-C_6$ -Alkylen überbrückt sein kann und wobei die cyclischen Reste ihrerseits gegebenenfalls substituiert sind durch Carboxy, welches gegebenenfalls verestert ist mit einem Alkohol, der sich von Niederalkyl, Phenylniederalkyl, Niederalkenyl, Niederalkinyl, Niederalkoxyniederalkyl, -niederalkenyl oder -niederalkinyl ableitet, Carbamoyl, in dem die

Aminogruppe gegebenenfalls durch Niederalkyl, Niederalkenyl, Niederalkinyl, Phenylniederalkyl, Phenylniederalkenyl, Phenylniederalkinyl mono- oder unabhängig voneinander disubstituiert oder durch Niederalkylen- oder Niederalkylenoxyniederalkylen disubstituiert ist, Formyl, Diniederalkoxymethyl oder durch Oxyniederalkylenoxymethylen, oder  $X_2$  C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-Cycloalkylen bedeutet;  $X_3$  Niederalkylen oder Niederalkyilden bedeutet; die Variablen  $X_1$ ,  $R_1$ ,  $R_2$ , und  $R_3$  die unmittelbar vorstehend angegebenen Bedeutungen haben; und die (hetero-)aromatischen Ringe einschliesslich der Ringe A und B wie unmittelbar vorstehend angegeben substituiert sein können, in freier Form oder in Salzform.

6. Eine Verbindung gemäss Anspruch 1 der Formel I, worin  $R_1$  Niederalkyl, Niederalkenyl, Halogenniederalkyl, -niederalkenyl, Hydroxyniederalkyl, 3- bis 7-gliedriges Cycloalkyl oder Phenylniederalkyl bedeutet;  $X_1$  für CO, SO<sub>2</sub> oder -O-C(=O)-, wobei das Kohlenstoffatom der Carbonylgruppe an das in der Formel I eingezeichnete Stickstoffatom gebunden ist, steht;  $X_2$  C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>-Alkylen oder C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-Alkyilden, die gegebenenfalls substituiert sind durch Hydroxy, Carboxy, Amino, Guanidino, einen 3- bis 7-gliedrigen Cycloalkyl-, 3- bis 7-gliedrigen Cycloalkenyl-, Phenyl-, Pyrrolyl-, Pyrazolyl-, Imidazolyl-, Triazolyl-, Tetrazolyl-, Furyl-, Thienyl- oder Pyridylrest, welche ihrerseits gegebenenfalls zusätzlich durch Carboxy, Niederalkoxycarbonyl, Phenylniederalkoxycarbonyl, Carbamoyl, in dem die Aminogruppe gegebenenfalls durch Niederalkyl oder Phenylniederalkyl mono- oder unabhängig voneinander disubstituiert ist, Formyl, Diniederalkoxymethyl oder Oxyniederalkylenoxymethylen substituiert sein können;  $R_2$  Carboxy, Niederalkoxy-, Phenylniederalkoxy-, Niederalkenyloxy-, Niederalkoxyniederalkoxy-carbonyl, Carbamoyl, in dem die Aminogruppe gegebenenfalls durch Niederalkyl, Phenylniederalkyl mono- oder unabhängig voneinander disubstituiert oder durch Niederalkylen, das gegebenenfalls an zwei benachbarten Kohlenstoffatomen mit einem Benzolring kondensiert ist, oder Niederalkylenoxyniederalkylen disubstituiert ist, Amino, in dem die Aminogruppe gegebenenfalls durch Niederalkyl, Phenylniederalkyl mono- oder unabhängig voneinander disubstituiert oder durch Niederalkylen- oder Niederalkylenoxyniederalkylen disubstituiert ist, Niederalkanoyl-, Phenylniederalkanoyl-, Benzoyl-, Niederalkansulfonyl-, Benzolsulfonyl-amino, Formyl, Diniederalkoxymethyl, Oxyniederalkylenoxymethylen, Hydroxy, Niederalkoxy, Phenylniederalkoxy, Phenoxy, S(O)<sub>m</sub>-R, wobei m für 0, 1 oder 2 und R für Niederalkyl steht, Niederalkanoyl, Sulfamoyl, in dem die Aminogruppe gegebenenfalls durch Niederalkyl, Phenylniederalkyl mono- oder unabhängig voneinander disubstituiert ist, oder PO<sub>n</sub>H<sub>2</sub> bedeutet, wobei n für 2 oder 3 steht;  $X_3$  Methylen ist;  $R_3$  Carboxy, 5-Tetrazolyl, SO<sub>3</sub>H, PO<sub>2</sub>H<sub>2</sub>, PO<sub>3</sub>H<sub>2</sub> oder Halogenniederalkylsulfamoyl bedeutet; und (hetero-)aromatische Reste einschliesslich der Ringe A und B jeweils gegebenenfalls zusätzlich substituiert sind durch einen oder mehrere Substituenten ausgewählt aus Halogen, Hydroxy, Niederalkoxy, jeweils gegebenenfalls durch Halogen oder Hydroxy substituiertes Niederalkyl bzw. Niederalkoxyniederalkyl, in freier Form oder in Salzform.
7. Eine Verbindung gemäss Anspruch 1 der Formel I, worin  $R_1$  Niederalkyl, Niederalkenyl, Halogenniederalkyl, -niederalkenyl, Hydroxyniederalkyl, 3- bis 7-gliedriges Cycloalkyl oder Phenylniederalkyl bedeutet;  $X_1$  für CO oder SO<sub>2</sub> steht;  $X_2$  C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>-Alkylen oder C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-Alkyilden, die gegebenenfalls substituiert sind durch Hydroxy, einen 3- bis 7-gliedrigen Cycloalkyl-, 3- bis 7-gliedrigen Cycloalkenyl-, Phenyl-, Pyrrolyl-, Pyrazolyl-, Imidazolyl-, Triazolyl-, Tetrazolyl-, Furyl-, Thienyl- oder Pyridylrest, welche ihrerseits gegebenenfalls zusätzlich durch Carboxy, Niederalkoxycarbonyl, Phenylniederalkoxycarbonyl, Carbamoyl, in dem die Aminogruppe gegebenenfalls durch Niederalkyl oder Phenylniederalkyl mono- oder unabhängig voneinander disubstituiert ist, Formyl, Diniederalkoxymethyl oder Oxyniederalkylenoxymethylen substituiert sein können;  $R_2$  Carboxy, Niederalkoxy-, Phenylniederalkoxy-, Niederalkenyloxy-, Niederalkoxyniederalkoxy-carbonyl, Carbamoyl, in dem die Aminogruppe gegebenenfalls durch Niederalkyl, Phenylniederalkyl mono- oder unabhängig voneinander disubstituiert oder durch Niederalkylen- oder Niederalkylenoxyniederalkylen disubstituiert ist, Amino, in dem die Aminogruppe gegebenenfalls durch Niederalkyl, Phenylniederalkyl mono- oder unabhängig voneinander disubstituiert oder durch Niederalkylen- oder Niederalkylenoxyniederalkylen disubstituiert ist, Niederalkanoyl-, Phenylniederalkanoyl-, Benzoyl-, Niederalkansulfonyl-, Benzolsulfonyl-amino, Formyl, Diniederalkoxymethyl, Oxyniederalkylenoxymethylen, Hydroxy, Niederalkoxy, Phenylniederalkoxy, Phenoxy, S(O)<sub>m</sub>-R, wobei m für 0, 1 oder 2 und R für Niederalkyl steht, Niederalkanoyl, Sulfamoyl, in dem die Aminogruppe gegebenenfalls durch Niederalkyl, Phenylniederalkyl mono- oder unabhängig voneinander disubstituiert ist, oder PO<sub>n</sub>H<sub>2</sub> bedeutet, wobei n für 2 oder 3 steht;  $X_3$  Methylen ist;  $R_3$  Carboxy, 5-Tetrazolyl, SO<sub>3</sub>H, PO<sub>2</sub>H<sub>2</sub>, PO<sub>3</sub>H<sub>2</sub> oder Halogenniederalkylsulfamoyl bedeutet; und (hetero-)aromatische Reste einschliesslich der Ringe A und B jeweils gegebenenfalls zusätzlich substituiert sind durch einen oder mehrere Substituenten ausgewählt aus Halogen, Hydroxy, Niederalkoxy, jeweils gegebenenfalls durch Halogen oder Hydroxy substituiertes Niederalkyl bzw. Niederalkoxyniederalkyl, in freier Form oder in Salzform.

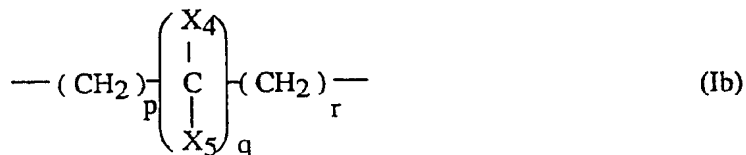
8. Eine Verbindung gemäss Anspruch 1 der Formel I, worin  $X_2$  C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>-Alkylen oder C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-Alkyliden, die gegebenenfalls substituiert sind durch Hydroxy, einen 3- bis 7-gliedrigen Cycloalkyl-, 3- bis 7-gliedrigen Cycloalkenyl-, Phenyl-, Pyrrolyl-, Pyrazolyl-, Imidazolyl-, Triazolyl-, Tetrazolyl-, Furyl-, Thienyl- oder Pyridylrest, welche ihrerseits gegebenenfalls zusätzlich durch Carboxy, Niederalcoxycarbonyl, Phenylniederalcoxycarbonyl, Carbamoyl, in dem die Aminogruppe gegebenenfalls durch Niederalkyl oder Phenylniederalkyl mono- oder unabhängig voneinander disubstituiert ist, Formyl, Diniederaloxymethyl oder durch Oxy-niederalkyl-oxymethylen substituiert sein können, wobei ein C-Atom von Alkylen bzw. Alkyliden durch C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylen überbrückt sein kann, oder  $X_2$  C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-Cycloalkylen bedeutet;  $X_3$  Niederalkylen oder Niederalkyliden bedeutet; die Variablen  $X_1$ ,  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$  die unmittelbar vorstehend angegebenen Bedeutungen haben; und die (hetero-)aromatischen Ringe einschliesslich der Ringe A und B wie unmittelbar vorstehend angegeben substituiert sein können, in freier Form oder in Salzform.
9. Eine Verbindung gemäss Anspruch 1 der Formel I, worin die Variablen  $R_1$ ,  $X_1$ ,  $R_3$  die jeweils vorstehend angegebenen Bedeutungen haben;  $X_2$  gegebenenfalls durch Hydroxy, 3- bis 7-gliedriges Cycloalkyl, Phenyl oder Imidazolyl substituiertes Niederalkylen oder Niederalkyliden bedeutet und  $R_2$  Carboxy, Niederalkoxy-, Phenylniederalkoxy-, Niederaloxyniederalkoxy-carbonyl, Carbamoyl, welches gegebenenfalls durch Niederalkyl, Phenylniederalkyl mono- oder unabhängig voneinander disubstituiert ist, Amino, Niederalkanoyl-, Phenylniederalkanoyl-, Niederalkansulfonylamino, Hydroxy, Niederalkoxy, Phenylniederalkoxy oder Phenoxy bedeutet;  $X_3$  -CH<sub>2</sub>- bedeutet; wobei (hetero-)aromatische Reste einschliesslich der Ringe A und B jeweils gegebenenfalls durch einen oder mehrere Substituenten ausgewählt aus Halogen, Trifluormethyl, Hydroxy, Niederalkoxy, Niederalkyl, Hydroxyniederalkyl oder Niederaloxyniederalkyl substituiert sind, in freier Form oder in Salzform.
10. Eine Verbindung gemäss Anspruch 1 der Formel I, worin  $X_2$  gegebenenfalls durch Hydroxy, 3- bis 7-gliedriges Cycloalkyl, 7-gliedriges Cycloalkenyl, Phenyl oder Imidazolyl substituiertes Niederalkylen oder Niederalkyliden bedeutet, wobei ein C-Atom von Niederalkylen bzw. Niederalkyliden durch C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylen überbrückt sein kann, oder  $X_2$  C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-Cycloalkylen bedeutet; die Variablen  $X_1$ ,  $X_3$ ,  $R_1$ ,  $R_2$  und  $R_3$  die unmittelbar vorstehend angegebenen Bedeutungen haben; und die Ringe A und B wie unmittelbar vorstehend angegeben substituiert sein können, in freier Form oder in Salzform.

**11. Eine Verbindung gemäss Anspruch 1 der Formel**



worin die Variablen  $R_1, X_1, X_2, R_2$  und  $R_3$  die jeweils vorstehend angegebenen Bedeutungen haben und die Ringe A und B wie unmittelbar vorstehend angegeben substituiert sein können, in freier Form oder in Salzform.

12. Eine Verbindung gemäss Anspruch 1 der Formel Ia, worin X<sub>2</sub> gegebenenfalls durch Hydroxy oder 3- bis 7-gliedriges Cycloalkyl substituiertes Niederalkylen oder Niederalkyliden bedeutet, wobei ein C-Atom von Niederalkylen bzw. Niederalkyliden durch C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylen, insbesondere C<sub>4</sub>-C<sub>5</sub>-Alkylen, überbrückt sein kann, oder worin X<sub>2</sub> C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-Cycloalkylen bedeutet; die Variablen R<sub>1</sub>, X<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> und R<sub>3</sub> die jeweils vorstehend angegebenen Bedeutungen haben; und die Ringe A und B wie unmittelbar vorstehend angegeben substituiert sein können, in freier Form oder in Salzform.
13. Eine Verbindung gemäss Anspruch 1 der Formel Ia, worin X<sub>2</sub> für die Gruppe der Formel



- steht, in der p für 0 oder 1, q für 1 und r für 0 oder 1 stehen oder in der p für 1 bis 8 und q sowie r jeweils für 0 stehen;  $X_4$  gegebenenfalls durch Hydroxy, 3- bis 7-gliedriges Cycloalkyl, Phenyl oder Imidazolyl substituiertes Niederal kyl oder Phenyl bedeutet; und  $X_5$  Wasserstoff oder Niederal kyl bedeutet;  $R_2$  Carboxy, Niederal koxycarbonyl, Phenylniederal koxycarbonyl, Niederal koxyniederal koxycarbonyl, Hydroxy, Niederal koxo, Phenylniederal koxo, Phenoxy, Amino, Niederal kanoylamino, Phenylniederal kanoylamino oder Niederal kansulfonylamino bedeutet; und die Variablen  $R_1$ ,  $X_1$  und  $R_3$  die jeweils vorstehend angegebenen Bedeutungen haben; wobei (hetero-)aromatische Reste einschliesslich der Ringe A und B jeweils gegebenenfalls durch Halogen, Trifluormethyl, Hydroxy, Niederal koxo, Niederal kyl oder Hydroxyniederal kyl substituiert sind, in freier Form oder in Salzform.
14. Eine Verbindung gemäss Anspruch 1 der Formel Ia, worin  $X_2$  für die Gruppe der Formel Ib steht, in der p für 0 oder 1, q für 1 und r für 0 oder 1 stehen oder in der p für 1 bis 8 und q sowie r jeweils für 0 stehen;  $X_4$  gegebenenfalls durch Hydroxy, 3- bis 7-gliedriges Cycloalkyl, Phenyl oder Imidazolyl substituiertes Niederal kyl oder Phenyl bedeutet; und  $X_5$  Wasserstoff oder Niederal kyl bedeutet; oder  $X_4$  und  $X_5$  gemeinsam für  $C_2$ - $C_6$ -Alkylen, insbesondere  $C_4$ - $C_5$ -Alkylen, stehen; oder  $X_2$   $C_3$ - $C_7$ -Cycloalkylen, insbesondere  $C_2$ - $C_6$ -Cycloalkylen, bedeutet;  $R_2$  Carboxy, Niederal koxycarbonyl, Phenylniederal koxycarbonyl, Niederal koxyniederal koxycarbonyl, Hydroxy, Niederal koxo, Phenylniederal koxo, Phenoxy, Amino, Niederal kanoylamino, Phenylniederal kanoylamino oder Niederal kansulfonylamino bedeutet; und die Variablen  $R_1$ ,  $X_1$  und  $R_3$  die jeweils vorstehend angegebenen Bedeutungen haben; wobei (hetero-)aromatische Reste einschliesslich der Ringe A und B jeweils gegebenenfalls durch Halogen, Trifluormethyl, Hydroxy, Niederal koxo, Niederal kyl oder Hydroxyniederal kyl substituiert sind, in freier Form oder in Salzform.
15. Eine Verbindung gemäss Anspruch 1 der Formel Ia, worin  $R_1$  Niederal kyl, insbesondere  $C_3$ - $C_5$ -Alkyl, oder Niederal kenyl, insbesondere  $C_3$ - $C_5$ -Alkenyl, bedeutet;  $X_1$  für CO oder ferner  $SO_2$  steht;  $X_2$  für die Gruppe der Formel Ib steht, in der p und r für 0 oder 1 und q für 1 stehen;  $X_4$  gegebenenfalls durch Hydroxy, 3- bis 7-gliedriges Cycloalkyl, wie Cyclohexyl, durch gegebenenfalls durch Halogen oder Hydroxy substituiertes Phenyl oder Imidazolyl, wie 4-Imidazolyl, substituiertes Niederal kyl, insbesondere  $C_1$ - $C_4$ -Alkyl, oder Phenyl bedeutet; und  $X_5$  Wasserstoff oder Niederal kyl, wie  $C_1$ - $C_4$ -Alkyl, bedeutet; oder  $X_4$  und  $X_5$  gemeinsam  $C_2$ - $C_6$ -Alkylen, wie  $C_4$ - $C_5$ -Alkylen, bedeuten; oder  $X_2$   $C_3$ - $C_7$ -Cycloalkylen, wie  $C_5$ - $C_6$ -Cycloalkylen, bedeutet;  $R_2$  Carboxy, Niederal koxycarbonyl, wie  $C_2$ - $C_5$ -Alkoxycarbonyl, Phenylniederal koxycarbonyl, wie Phenyl- $C_1$ - $C_4$ -alkoxycarbonyl, Niederal koxyniederal koxycarbonyl, wie  $C_1$ - $C_4$ -Alkoxy- $C_2$ - $C_5$ -alkoxycarbonyl, Hydroxy oder Niederal koxo, wie  $C_1$ - $C_4$ -Alkoxy, bedeutet; und  $R_3$  Carboxy oder 5-Tetrazolyl bedeutet; wobei (hetero-)aromatische Reste einschliesslich der Ringe A und B jeweils gegebenenfalls durch Halogen, Trifluormethyl, Hydroxy, Niederal koxo, Niederal kyl oder Hydroxyniederal kyl substituiert sind, in freier Form oder in Salzform.
16. Eine Verbindung gemäss Anspruch 1 der Formel Ia, worin  $R_1$  Niederal kyl, insbesondere  $C_3$ - $C_5$ -Alkyl, oder Niederal kenyl, insbesondere  $C_3$ - $C_5$ -Alkenyl, bedeutet;  $X_1$  für CO oder ferner  $SO_2$  steht;  $X_2$  für die Gruppe der Formel Ib steht, in der p und r für 0 oder 1 und q für 1 stehen;  $X_4$  gegebenenfalls durch Hydroxy, 3- bis 7-gliedriges Cycloalkyl, durch gegebenenfalls durch Halogen oder Hydroxy substituiertes Phenyl oder Imidazolyl, wie 4-Imidazolyl, substituiertes Niederal kyl, insbesondere  $C_1$ - $C_4$ -Alkyl, oder Phenyl bedeutet; und  $X_5$  Wasserstoff oder Niederal kyl, wie  $C_1$ - $C_4$ -Alkyl, bedeutet;  $R_2$  Carboxy, Niederal koxycarbonyl, wie  $C_2$ - $C_5$ -Alkoxycarbonyl, Phenylniederal koxycarbonyl, wie Phenyl- $C_1$ - $C_4$ -alkoxycarbonyl, Niederal koxyniederal koxycarbonyl, wie  $C_1$ - $C_4$ -Alkoxy- $C_2$ - $C_5$ -alkoxycarbonyl, Hydroxy oder Niederal koxo, wie  $C_1$ - $C_4$ -Alkoxy, bedeutet; und  $R_3$  Carboxy oder 5-Tetrazolyl bedeutet; wobei (hetero-)aromatische Reste einschliesslich der Ringe A und B jeweils gegebenenfalls durch Halogen, Trifluormethyl, Hydroxy, Niederal koxo, Niederal kyl oder Hydroxyniederal kyl substituiert sind, in freier Form oder in Salzform.
17. Eine Verbindung gemäss Anspruch 1 der Formel Ia, worin  $R_1$  Niederal kyl, insbesondere  $C_3$ - $C_5$ -Alkyl, oder ferner Niederal kenyl, insbesondere  $C_3$ - $C_5$ -Alkenyl, bedeutet;  $X_1$  für CO oder ferner  $SO_2$  steht;  $X_2$  für die Gruppe der Formel Ib steht, in der p für eine ganze Zahl von 1 bis 8 und q sowie r für 0 stehen;  $R_2$  Hydroxy, Niederal koxo, wie  $C_1$ - $C_4$ -Alkoxy, Phenylniederal koxo, wie Phenyl- $C_1$ - $C_4$ -alkoxy, Phenoxy, Niederal kanoylamino, wie  $C_1$ - $C_4$ -Alkanoylamino, Phenylniederal kanoylamino, wie Phenyl- $C_1$ - $C_4$ -alkanoylamino, Niederal kansulfonylamino, wie  $C_1$ - $C_4$ -Alkansulfonylamino, bedeutet; und  $R_3$  Carboxy oder in erster Linie 5-Tetrazolyl bedeutet; wobei (hetero-)aromatische Reste einschliesslich der Ringe A und B jeweils gegebenenfalls durch Halogen, Trifluormethyl, Hydroxy, Niederal koxo, Niederal kyl oder Hydroxyniederal kyl substituiert sind, in freier Form oder in Salzform.



18. Eine Verbindung gemäss Anspruch 1 der Formel Ia, worin R<sub>1</sub> C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>-Alkyl oder in zweiter Linie C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>-Alkenyl, bedeutet; X<sub>1</sub> für CO, ferner SO<sub>2</sub> steht; X<sub>2</sub> für die Gruppe der Formel Ib steht, in der p und r unabhängig voneinander für 0 oder 1 und q für 1 stehen; X<sub>4</sub> C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, Hydroxy-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkyl, C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-Cycloalkyl-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkyl, Phenyl-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkyl oder Imidazolyl-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkyl bedeutet; und X<sub>5</sub> Wasserstoff oder C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl bedeutet; oder X<sub>4</sub> und X<sub>5</sub> gemeinsam für Tetramethylen, ferner Pentamethylen stehen; R<sub>2</sub> Carboxy oder C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>-Alkoxycarbonyl, ferner Phenyl-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxycarbonyl bedeutet; und R<sub>3</sub> Carboxy oder insbesondere 5-Tetrazolyl bedeutet, in freier Form oder in Salzform.
19. Eine Verbindung gemäss Anspruch 1 der Formel Ia, worin R<sub>1</sub> C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>-Alkyl oder in zweiter Linie C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>-Alkenyl bedeutet; X<sub>1</sub> für CO, ferner SO<sub>2</sub> steht; X<sub>2</sub> für die Gruppe der Formel Ib steht, in der p und r jeweils für 0 oder 1 und q für 1 stehen; X<sub>4</sub> C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, Hydroxy-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkyl, C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-Cycloalkyl-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkyl, Phenyl-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkyl oder Imidazolyl-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkyl bedeutet; und X<sub>5</sub> Wasserstoff bedeutet; R<sub>2</sub> Carboxy oder C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>-Alkoxycarbonyl, ferner Phenyl-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkoxycarbonyl bedeutet, und R<sub>3</sub> Carboxy oder 5-Tetrazolyl bedeutet, in freier Form oder in Salzform.
20. Eine Verbindung gemäss Anspruch 1 der Formel Ia, worin R<sub>1</sub> C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>-Alkyl bedeutet; X<sub>1</sub> für CO steht; X<sub>2</sub> für die Gruppe der Formel Ib steht, in der q und r für 0 und p für 1 bis 3, insbesondere für 2, stehen oder in der p und q für 1 und r für 0 stehen; X<sub>4</sub> C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl bedeutet; X<sub>5</sub> Wasserstoff oder C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl bedeutet; R<sub>2</sub> Carboxy oder C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>-Alkoxycarbonyl bedeutet; und R<sub>3</sub> Carboxy oder 5-Tetrazolyl bedeutet, in freier Form oder in Salzform.
21. Eine Verbindung gemäss Anspruch 1 der Formel Ia, worin R<sub>1</sub> C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>-Alkyl bedeutet; X<sub>1</sub> für CO steht; X<sub>2</sub> für die Gruppe der Formel Ib steht, in der p für 0 oder 1, r für 0 und q für 1 stehen; X<sub>4</sub> C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl bedeutet; und X<sub>5</sub> Wasserstoff oder C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl bedeutet; oder X<sub>4</sub> und X<sub>5</sub> gemeinsam für Tetramethylen oder Pentamethylen stehen; R<sub>2</sub> Carboxy, oder C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>-Alkoxycarbonyl bedeutet; und R<sub>3</sub> 5-Tetrazolyl bedeutet, in freier Form oder in Salzform.
22. Eine Verbindung gemäss Anspruch 1 der Formel Ia, worin R<sub>1</sub> C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>-Alkyl bedeutet; X<sub>1</sub> für CO steht; X<sub>2</sub> für die Gruppe der Formel Ib steht, in der p für 0 oder 1, r für 0 und q für 1 stehen; X<sub>4</sub> und X<sub>5</sub> gemeinsam für Tetramethylen, ferner Pentamethylen stehen; R<sub>2</sub> Carboxy oder C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>-Alkoxycarbonyl bedeutet; und R<sub>3</sub> 5-Tetrazolyl bedeutet, in freier Form oder in Salzform.
23. Eine Verbindung gemäss Anspruch 1 der Formel Ia, worin R<sub>1</sub> C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>-Alkyl bedeutet; X<sub>1</sub> für CO steht; X<sub>2</sub> für die Gruppe der Formel Ib steht, in der p und r für 0 oder 1 und q für 1 stehen; X<sub>4</sub> C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl bedeutet; und X<sub>5</sub> Wasserstoff bedeutet; R<sub>2</sub> Carboxy oder C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>-Alkoxycarbonyl bedeutet; und R<sub>3</sub> 5-Tetrazolyl bedeutet, in freier Form oder in Salzform.
24. (S)-N-(1-Carboxy-2-methyl-prop-1-yl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin, in freier Form oder in Salzform.
25. N-(2-Carboxy-2,2-tetramethylen-ethyl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin, in freier Form oder in Salzform.
26. N-(2-Carboxy-2-ethyl-but-1-yl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin, in freier Form oder in Salzform.
27. (S)-N-(1-Carboxy-2-methyl-prop-1-yl)-N-ethoxycarbonyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl] in, in freier Form oder in Salzform.
28. N-(1-carboxycyclohexyl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin, in freier Form oder in Salzform.
29. (S)-N-(1-Carboxyethyl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin, N-(2-Hydroxyethyl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin, N-(2-Ethoxycarbonyl-2,2-tetramethylen-ethyl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin, N-(2-Ethoxycarbonyl-2-ethyl-but-1-yl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin, N-(2-Ethoxycarbonyl-2-methyl-prop-1-yl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin,

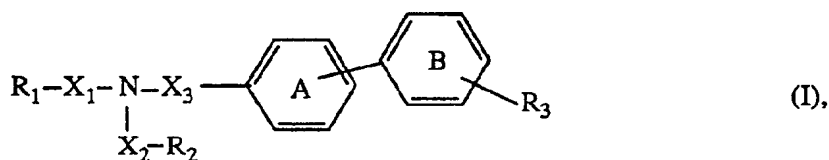
- (S)-N-(1-Hydroxymethyl-2-methyl-prop-1-yl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin,  
 5 N-(2-Ethoxycarbonyl-2,2-pentamethylen-ethyl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin,  
 (S)-N-(1-Carboxy-2-methyl-prop-1-yl)-N-propyloxycarbonyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin,  
 N-(2-carboxy-2-methyl-propyl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin,  
 10 N-(2-carboxy-2,2-pentamethylen-ethyl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin,  
 (S)-N-(1-aminocarbonyl-2-methyl-prop-1-yl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin oder  
 (S)-N-(1-carboxy-2-methyl-prop-1-yl)-N-(5-oxopent-1-en-5-yl)-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin, jeweils in freier Form oder in Salzform.
- 15 **30.** N-Carboxymethyl-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin,  
 (S)-N-(1-Methoxycarbonyl-ethyl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin,  
 N-[1-Carboxy-2-(4-fluorphenyl)-ethyl]-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin,  
 N-[2-(4-Fluorphenyl)-1-methoxycarbonyl-ethyl]-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin,  
 20 N-[2-(4-Fluorphenyl)-1-hydroxymethyl-ethyl]-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin,  
 N-(2'-Carboxybiphenyl-4-ylmethyl)-N-[1-carboxy-2-(4-fluorphenyl)-ethyl]-N-pentanoyl-amin,  
 N-(2'-Carboxybiphenyl-4-ylmethyl)-N-[2-(4-fluorphenyl)-1-methoxycarbonyl-ethyl]-N-pentanoyl-amin,  
 25 (S)-N-(2'-Carboxybiphenyl-4-ylmethyl)-N-(1-hydroxymethyl-2-phenyl-ethyl)-N-pentanoyl-amin,  
 (S)-N-(2'-Carboxybiphenyl-4-ylmethyl)-N-(1-hydroxymethyl-2-imidazol-4-yl-ethyl)-N-pentanoyl-amin,  
 (R)-N-(1-Carboxyethyl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin,  
 (1S),(2S)-N-(1-Carboxy-2-methyl-but-1-yl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin,  
 30 (1S),(2S)-N-(1-Methoxycarbonyl-2-methyl-but-1-yl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin,  
 (S)-N-(1-Carboxybut-1-yl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin,  
 (S)-N-(1-Methoxycarbonyl-but-1-yl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin,  
 (S)-N-(1-Carboxyethyl)-N-hexanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin,  
 35 (S)-N-Butanoyl-N-(1-carboxyethyl)-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin,  
 (S)-N-(1-Carboxyprop-1-yl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin,  
 (S)-N-(1-Carboxy-2-cyclohexyl-ethyl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin,  
 (S)-N-(2-Cyclohexyl-1-methoxycarbonyl-ethyl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin,  
 40 (R)-N-(1-Carboxy-2-methyl-prop-1-yl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin,  
 N-(2-Methoxyethyl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin,  
 N-(2-Benzoyloxyethyl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin,  
 N-(3-Methoxyprop-1-yl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin,  
 N-(3-Benzoyloxyprop-1-yl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin,  
 45 N-(3-Hydroxyprop-1-yl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin,  
 N-(1-Methoxycarbonyl-1-methyl-ethyl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin,  
 N-(2-Carboxyethyl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin,  
 N-(2-Carboxyprop-1-yl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin,  
 N-(1-Carboxy-1-methyl-ethyl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin,  
 50 N-(5-Hydroxypent-1-yl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin,  
 N-(1-Carboxyprop-2-yl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin,  
 N-(2-Ethoxycarbonyl-3-methyl-but-1-yl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin,  
 N-(2-Carboxy-3-methyl-but-1-yl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin,  
 N-(3-Phenoxyprop-1-yl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin,  
 55 N-[2-(4-Hydroxyphenyl)ethyl]-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin,  
 N-[3-(4-Hydroxyphenyl)prop-1-yl]-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin,  
 N-(8-Hydroxyoct-1-yl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin,  
 N-(2-Methansulfonylaminoethyl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin,  
 N-(3-Acetylaminoprop-1-yl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin,  
 N-(2-Methoxy-2-oxo-1-phenyl-ethyl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin,

N-(4-Hydroxybut-2-yl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin,  
 N-(2-Hydroxy-1-phenyl-ethyl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin,  
 5 N-[3-(4-Hydroxybenzylcarbonylamino)prop-1-yl]-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin,  
 N-(3-Ethoxycarbonylcyclohexyl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin,  
 N-(3-Carboxycyclohexyl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin,  
 cis-N-(4-Carboxycyclohexyl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin,  
 10 cis-N-(2-Ethoxycarbonylcyclohexyl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin,  
 cis-N-(2-Carboxycyclohexyl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin,  
 N-(2-[2-(4-Hydroxyphenyl)ethylaminocarbonyl]-2,2-tetramethylen-ethyl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin,  
 (S)-N-[1-[2-(4-Hydroxyphenyl)ethylaminocarbonyl]-2-methyl-prop-1-yl]-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin,  
 15 (S)-N-(1-Carboxy-2,2-dimethyl-prop-1-yl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin,  
 (S)-N-(1-Methoxycarbonyl-2-methyl-prop-1-yl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin,  
 N-(4-Phenoxybut-1-yl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin,  
 20 N-(2-Hydroxy-1-phenyl-2-oxo-ethyl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin,  
 (S)-N-(1-Benzoyloxycarbonyl-2-methyl-prop-1-yl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin,  
 N-Butanoyl-N-(1-carboxy-1-methyl-ethyl)-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin,  
 N-(4-Hydroxybut-1-yl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin,  
 25 (S)-N-(1-Benzoyloxycarbonyl-2-methyl-prop-1-yl)-N-[3-bromo-2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-N-pentanoyl-amin,  
 (S)-N-[3-Brom-2'-(1H-tetrazol-5-yl)-biphenyl-4-ylmethyl]-N-(1-carboxy-2-methyl-prop-1-yl)-N-pentanoyl-amin,  
 N-(2-Acetylaminocarbonyl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin,  
 30 N-[2-(n-Butoxycarbonyl)-2,2-tetramethylen-ethyl]-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin,  
 N-(2-Benzylaminocarbonyl)-2,2-tetramethylen-ethyl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin,  
 (S)-N-Butyloxycarbonyl-N-(1-Carboxy-2-methyl-prop-1-yl)-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)-biphenyl-4-ylmethyl]-amin,  
 35 (S)-N-(1-Carboxy-2-methyl-prop-1-yl)-N-methoxycarbonyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin,  
 N-(2-Diethylaminocarbonyl)-2,2-tetramethylen-ethyl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin,  
 40 N-(2-Methyl-2-morpholin-4-ylcarbonyl-propyl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin,  
 N-(1-Carboxycyclopentyl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin,  
 N-(1-Carboxy-1-ethyl-prop-1-yl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin,  
 (S)-N-(5-Amino-1-carboxy-pent-1-yl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin,  
 45 N-Butansulfonyl-N-(2-ethoxycarbonyl-2,2-pentamethylen-ethyl)-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin,  
 N-Butansulfonyl-N-(2-carboxy-2,2-pentamethylen-ethyl)-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin,  
 N-Butansulfonyl-N-(2-ethoxycarbonyl-2-methyl-prop-1-yl)-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin,  
 50 N-Butansulfonyl-N-(2-carboxy-2-methyl-prop-1-yl)-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin,  
 (S)-N-Butansulfonyl-N-(1-tert.-butoxycarbonyl-ethyl)-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin,  
 (S)-N-Butansulfonyl-N-(1-carboxyethyl)-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin,  
 (S)-N-Butansulfonyl-N-(1-carboxy-2-methyl-prop-1-yl)-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin,  
 55 (S)-N-(2-Methyl-1-methylaminocarbonyl-prop-1-yl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin,  
 (S)-N-(1-Dimethylaminocarbonyl-2-methyl-prop-1-yl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin,  
 (S)-N-(2-Methyl-1-morpholin-4-ylcarbonyl-prop-1-yl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin,

- (S)-N-(2'-Carboxybiphenyl-4-ylmethyl)-N-(1-carboxy-2-methyl-prop-1-yl)-N-pentanoyl-amin,  
 (S)-N-(1,2-Dicarboxyethyl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin,  
 5 (S)-N-(1-Carboxy-3-phenyl-prop-1-yl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin,  
 (S)-N-(2-Cyclohexyl-1-hydroxymethyl-ethyl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin,  
 (R)-N-(1-Methoxycarbonyl-2-methyl-prop-1-yl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin,  
 10 (S)-N-(2-Hydroxy-1-methoxycarbonyl-ethyl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin,  
 N-Pentanoyl-N-(1H-tetrazol-5-ylmethyl)-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin,  
 N-Pentanoyl-N-pyrid-3-ylmethyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin,  
 (S)-N-(1-Carboxy-4-guanidino-but-1-yl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin,  
 15 N-(2-Hydroxy-1-methoxycarbonyl-prop-1-yl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin,  
 N-(1-Benzoyloxycarbonyl-1-methyl-ethyl)-N-butanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin,  
 (S)-N-(1-Carboxy-3-methyl-but-1-yl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin,  
 N-(1-Carboxy-2-hydroxy-ethyl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin,  
 20 (S)-N-(1-Carboxy-2-hydroxy-ethyl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin,  
 (S)-N-[2-Methyl-1-(2-phenylethylaminocarbonyl)-prop-1-yl]-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin,  
 (S)-N-(2-Benzoyloxy-1-hydroxymethyl-ethyl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin,  
 25 (S)-N-(1-Carboxy-2-methyl-prop-1-yl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-3-ylmethyl]-amin,  
 (S)-N-(1-Carboxy-2-methyl-prop-1-yl)-N-pentanoyl-N-[3'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin,  
 (S)-N-[2-Methyl-1-(1,2,3,4-tetrahydrochinol-1-ylcarbonyl)-prop-1-yl]-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin,  
 (S)-N-(2-Methyl-1-piperidin-1-ylcarbonyl-prop-1-yl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin,  
 30 (S)-N-[2-Methyl-1-(1,2,3,4-tetrahydroisochinol-2-ylcarbonyl)-prop-1-yl]-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin,  
 N-(2-Hydroxymethyl-2-methyl-prop-1-yl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin,  
 N-Ethoxycarbonyl-N-(2-ethoxycarbonyl-2-methyl-prop-1-yl)-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin oder  
 35 N-(2-Carboxy-2-methyl-prop-1-yl)-N-ethoxycarbonyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin,  
 jeweils in freier Form oder in Salzform.

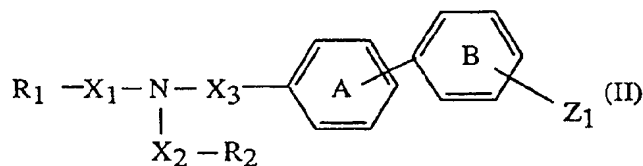
31. Eine Verbindung gemäss einem der Ansprüche 1 bis 30, in freier Form oder in Form eines pharmazeutisch  
 40 verwendbaren Salzes, zur Anwendung in einem Verfahren zur therapeutischen Behandlung des menschlichen oder tierischen Körpers.
32. Eine Verbindung gemäss einem der Ansprüche 1 bis 31, in freier Form oder in Form eines pharmazeutisch  
 45 verwendbaren Salzes, zur Anwendung als Antihypertensivum.
33. Ein pharmazeutisches Präparat, als Wirkstoff enthaltend eine Verbindung gemäss einem der Ansprüche  
 1 bis 32, in freier Form oder in Form eines pharmazeutisch verwendbaren Salzes, gegebenenfalls neben  
 üblichen pharmazeutischen Hilfsstoffen.
- 50 34. Ein antihypertensiv wirksames pharmazeutisches Präparat gemäss Anspruch 33, dadurch gekennzeichnet,  
 net, dass man einen antihypertensiv wirksamen Wirkstoff wählt.
35. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der Formel

55

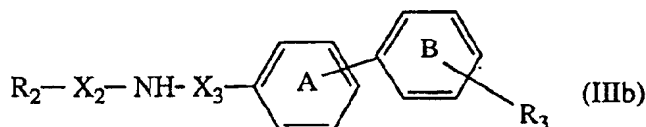


worin  $R_1$  einen gegebenenfalls durch Halogen oder Hydroxy substituierten aliphatischen Kohlenwasserstoffrest oder einen cycloaliphatischen oder araliphatischen Kohlenwasserstoffrest bedeutet;  $X_1$  für  $CO$ ,  $SO_2$  oder  $-O-C(=O)-$ , wobei das Kohlenstoffatom der Carbonylgruppe an das in der Formel I eingezeichnete Stickstoffatom gebunden ist, steht;  $X_2$  einen gegebenenfalls durch Hydroxy, Carboxy, Amino, Guanidino, einen cycloaliphatischen oder aromatischen Rest substituierten zweiwertigen aliphatischen Kohlenwasserstoffrest oder einen zweiwertigen cycloaliphatischen Kohlenwasserstoffrest bedeutet, wobei ein Kohlenstoffatom des aliphatischen Kohlenwasserstoffrestes zusätzlich durch einen zweiwertigen aliphatischen Kohlenwasserstoffrest überbrückt sein kann;  $R_2$  gegebenenfalls verestertes oder amidiertes Carboxy, gegebenenfalls substituiertes Amino, gegebenenfalls acetalisiertes Formyl, 1H-Tetrazol-5-yl, Pyridyl, gegebenenfalls verethertes Hydroxy,  $S(O)_m-R$ , wobei  $m$  für 0, 1 oder 2 steht und  $R$  Wasserstoff oder einen aliphatischen Kohlenwasserstoffrest bedeutet, Alkanoyl, gegebenenfalls N-substituiertes Sulfamoyl oder  $PO_nH_2$  bedeutet, wobei  $n$  für 2 oder 3 steht;  $X_3$  einen zweiwertigen aliphatischen Kohlenwasserstoffrest bedeutet;  $R_3$  Carboxy, 5-Tetrazolyl,  $SO_3H$ ,  $PO_2H_2$ ,  $PO_3H_2$  oder Halogenalkylsulfamoyl ist; und die Ringe A und B unabhängig voneinander gegebenenfalls substituiert sind; in freier Form oder in Salzform, dadurch gekennzeichnet, dass man

a) in einer Verbindung der Formel



oder einem Salz davon, worin  $Z_1$  einen in  $R_3$  überführbaren Rest bedeutet,  $Z_1$  in  $R_3$  überführt oder  
b) eine Verbindung der Formel  $R_1-X_1OH$  (IIIa), ein reaktionsfähiges Derivat davon oder ein Salz davon mit einer Verbindung der Formel



oder einem Salz davon umgesetzt und jeweils, wenn erwünscht, eine verfahrensgemäss oder auf andere Weise erhältliche Verbindung I in freier Form oder in Salzform in eine andere Verbindung I überführt, ein verfahrensgemäss erhältliches Gemisch von Isomeren auftrennt und das gewünschte Isomere isoliert und/oder eine verfahrensgemäss erhältliche freie Verbindung I in ein Salz oder ein verfahrensgemäss erhältliches Salz einer Verbindung I in die freie Verbindung I oder in ein anderes Salz überführt.

36. Verfahren zur Herstellung eines pharmazeutischen Präparats gemäss Anspruch 33 oder 34, dadurch gekennzeichnet, dass man den Wirkstoff, gegebenenfalls unter Beimischung von üblichen pharmazeutischen Hilfsstoffen, zu einem pharmazeutischen Präparat verarbeitet.

37. Verfahren gemäss Anspruch 36 zur Herstellung eines antihypertensiv wirksamen pharmazeutischen Präparats gemäss Anspruch 34, dadurch gekennzeichnet, dass man einen antihypertensiv wirksamen Wirkstoff wählt.

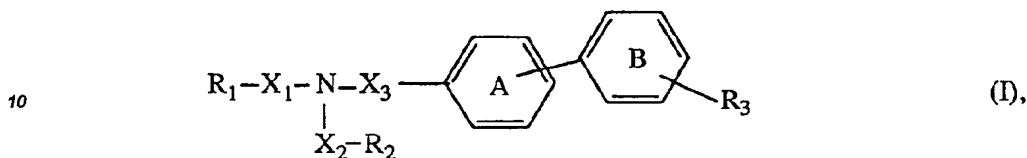
38. Verwendung einer Verbindung gemäss einem der Ansprüche 1 bis 32, in freier Form oder in Form eines pharmazeutisch verwendbaren Salzes, zur Herstellung eines pharmazeutischen Präparats.

39. Verwendung einer Verbindung gemäss einem der Ansprüche 1 bis 32, in freier Form oder in Form eines pharmazeutisch verwendbaren Salzes, zur Herstellung eines pharmazeutischen Präparats auf nicht-chemischem Wege.

40. Verwendung einer Verbindung gemäss Anspruch 38 oder 39 zur Herstellung eines Antihypertensivums.

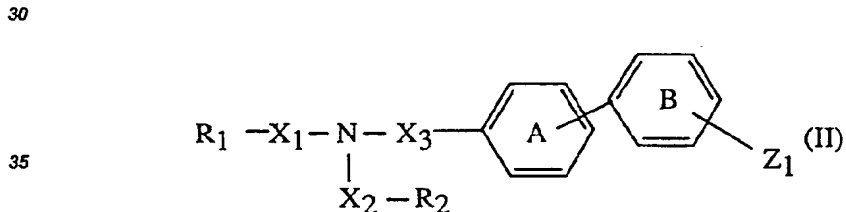
## Patentansprüche für folgenden Vertragsstaaten: ES und GR

## 5 1. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der Formel



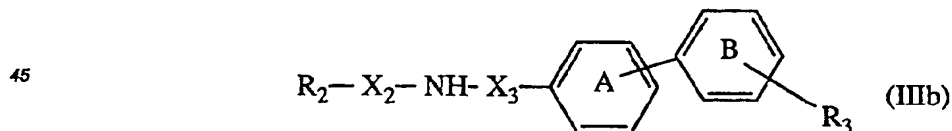
15 worin  $R_1$  einen gegebenenfalls durch Halogen oder Hydroxy substituierten aliphatischen Kohlenwasserstoffrest oder einen cycloaliphatischen oder araliphatischen Kohlenwasserstoffrest bedeutet;  $X_1$  für CO,  $SO_2$  oder  $-O-C(=O)-$ , wobei das Kohlenstoffatom der Carbonylgruppe an das in der Formel I eingezeichnete Stickstoffatom gebunden ist, steht;  $X_2$  einen gegebenenfalls durch Hydroxy, Carboxy, Amino, Guanidino, einen cycloaliphatischen oder aromatischen Rest substituierten zweiwertigen aliphatischen Kohlenwasserstoffrest oder einen zweiwertigen cycloaliphatischen Kohlenwasserstoffrest bedeutet, wobei ein Kohlenstoffatom des aliphatischen Kohlenwasserstoffrestes zusätzlich durch einen zweiwertigen aliphatischen Kohlenwasserstoffrest überbrückt sein kann;  $R_2$  gegebenenfalls verestertes oder amidiertes Carboxy, gegebenenfalls substituiertes Amino, gegebenenfalls acetalisiertes Formyl, 1H-Tetrazol-5-yl, Pyridyl, gegebenenfalls verethertes Hydroxy,  $S(O)_m-R$ , wobei m für 0, 1 oder 2 steht und R Wasserstoff oder einen aliphatischen Kohlenwasserstoffrest bedeutet, Alkanoyl, gegebenenfalls N-substituiertes Sulfamoyl oder  $PO_nH_2$  bedeutet, wobei n für 2 oder 3 steht;  $X_3$  einen zweiwertigen aliphatischen Kohlenwasserstoffrest bedeutet;  $R_3$  Carboxy, 5-Tetrazolyl,  $SO_3H$ ,  $PO_2H_2$ ,  $PO_3H_2$  oder Halogenalkylsulfamoyl ist; und die Ringe A und B unabhängig voneinander gegebenenfalls substituiert sind; in freier Form oder in Salzform, dadurch gekennzeichnet, dass man

a) in einer Verbindung der Formel



oder einem Salz davon, worin  $Z_1$  einen in  $R_3$  überführbaren Rest bedeutet,  $Z_1$  in  $R_3$  überführt oder

b) eine Verbindung der Formel  $R_1-X_1OH$  (IIIa), ein reaktionsfähiges Derivat davon oder ein Salz davon mit einer Verbindung der Formel



50 oder einem Salz davon umgesetzt und jeweils, wenn erwünscht, eine verfahrensgemäss oder auf andere Weise erhältliche Verbindung I in freier Form oder in Salzform in eine andere Verbindung I überführt, ein verfahrensgemäss erhältliches Gemisch von Isomeren auf trennt und das gewünschte Isomere isoliert und/oder eine verfahrensgemäss erhältliche freie Verbindung I in ein Salz oder ein verfahrensgemäss erhältliches Salz einer Verbindung I in die freie Verbindung I oder in ein anderes Salz überführt.

55 2. Verfahren gemäss Anspruch 1 zur Herstellung einer Verbindung der Formel I, worin  $R_1$  einen gegebenenfalls durch Halogen oder Hydroxy substituierten aliphatischen Kohlenwasserstoffrest oder einen cycloaliphatischen oder araliphatischen Kohlenwasserstoffrest bedeutet;  $X_1$  für CO oder  $SO_2$  steht;  $X_2$  einen gegebenenfalls durch Hydroxy, einen cycloaliphatischen oder aromatischen Rest substituierten zweiwertigen aliphatischen Kohlenwasserstoffrest oder einen zweiwertigen cycloaliphatischen Kohlenwasserstoffrest bedeutet, wobei ein Kohlenstoffatom des aliphatischen Kohlenwasserstoffrestes zusätzlich durch

einen zweiwertigen aliphatischen Kohlenwasserstoffrest überbrückt sein kann;  $R_2$  gegebenenfalls verestertes oder amidiertes Carboxy, gegebenenfalls substituiertes Amino, gegebenenfalls acetalisiertes Formyl, gegebenenfalls verethertes Hydroxy,  $S(O)_m-R$ , wobei  $m$  für 0, 1 oder 2 steht und  $R$  Wasserstoff oder einen aliphatischen Kohlenwasserstoffrest bedeutet, Alkanoyl, gegebenenfalls N-substituiertes Sulfamoyl oder  $PO_nH_2$  bedeutet, wobei  $n$  für 2 oder 3 steht;  $X_3$  einen zweiwertigen aliphatischen Kohlenwasserstoff bedeutet;  $R_3$  Carboxy, 5-Tetrazolyl,  $SO_3H$ ,  $PO_2H_2$ ,  $PO_3H_2$  oder Halogenalkylsulfamoyl ist; und die Ringe A und B unabhängig voneinander gegebenenfalls substituiert sind, in freier Form oder in Salzform.

3. Verfahren gemäss Anspruch 1 zur Herstellung einer Verbindung der Formel I, worin  $R_1$  einen gegebenenfalls durch Halogen oder Hydroxy substituierten aliphatischen Kohlenwasserstoffrest oder einen cycloaliphatischen oder araliphatischen Kohlenwasserstoffrest bedeutet;  $X_1$  für CO oder  $SO_2$  steht;  $X_2$  einen gegebenenfalls durch Hydroxy, einen cycloaliphatischen oder aromatischen Rest substituierten zweiwertigen aliphatischen Kohlenwasserstoffrest bedeutet;  $R_2$  gegebenenfalls verestertes oder amidiertes Carboxy, gegebenenfalls substituiertes Amino, gegebenenfalls acetalisiertes Formyl, gegebenenfalls verethertes Hydroxy,  $S(O)_m-R$ , wobei  $m$  für 0, 1 oder 2 steht und  $R$  Wasserstoff oder einen aliphatischen Kohlenwasserstoffrest bedeutet, Alkanoyl, gegebenenfalls N-substituiertes Sulfamoyl oder  $PO_nH_2$  bedeutet, wobei  $n$  für 2 oder 3 steht;  $X_3-CH_2$  bedeutet;  $R_3$  Carboxy, 5-Tetrazolyl,  $SO_3H$ ,  $PO_2H_2$ ,  $PO_3H_2$  oder Halogenalkylsulfamoyl ist; und die Ringe A und B unabhängig voneinander gegebenenfalls substituiert sind, in freier Form oder in Salzform.

4. Verfahren gemäss Anspruch 1 zur Herstellung einer Verbindung der Formel I, worin  $R_1$  Niederalkyl, Niederalkenyl, Niederalkinyl, Halogenniederalkyl, -niederalkenyl, -niederalkinyl, Hydroxyniederalkyl, -niederalkenyl, -niederalkinyl, Cycloalkyl, Cycloalkenyl, Phenylniederalkyl, Phenylniederalkenyl oder Phenylniederalkinyl bedeutet;  $X_1$  für CO oder  $SO_2$  steht;  $X_2$  Alkylen oder Alkyliden bedeutet, die gegebenenfalls durch Hydroxy, einen Cycloalkyl-, Cycloalkenyl-, einen Phenylrest oder einen 5- oder 6-gliedrigen, monocyclischen heteroaromatischen Rest mit bis zu vier gleichen oder verschiedenen Heteroatomen substituiert sind, wobei die cyclischen Reste ihrerseits gegebenenfalls substituiert sind durch Carboxy, welches gegebenenfalls verestert ist mit einem Alkohol, der sich von Niederalkyl, Phenylniederalkyl, Niederalkenyl, Niederalkinyl, Niederalkoxyniederalkyl, -niederalkenyl oder -niederalkinyl ableitet, Carbamoyl, in dem die Aminogruppe gegebenenfalls durch Niederalkyl, Niederalkenyl, Niederalkinyl, Phenylniederalkyl, Phenylniederalkenyl, Phenylniederalkinyl mono- oder unabhängig voneinander disubstituiert oder durch Niederalkylen- oder Niederalkylenoxyniederalkylen disubstituiert ist, Formyl, Diniederalkoxymethyl, Oxyniederalkylenoxymethylen;  $R_2$  Carboxy, welches gegebenenfalls verestert ist mit einem Alkohol, der sich von Niederalkyl, Phenylniederalkyl, Niederalkenyl, Niederalkinyl, Niederalkoxyniederalkyl, -niederalkenyl oder -niederalkinyl ableitet, Carbamoyl, in dem die Aminogruppe gegebenenfalls durch Niederalkyl, Niederalkenyl, Niederalkinyl, Phenylniederalkyl, Phenylniederalkenyl, Phenylniederalkinyl mono- oder unabhängig voneinander disubstituiert oder durch Niederalkylen- oder Niederalkylenoxyniederalkylen disubstituiert ist, Amino, in dem die Aminogruppe gegebenenfalls durch Niederalkyl, Niederalkenyl, Niederalkinyl, Phenylniederalkyl, Phenylniederalkenyl, Phenylniederalkinyl mono- oder unabhängig voneinander disubstituiert oder durch Niederalkylen- oder Niederalkylenoxyniederalkylen disubstituiert ist, Diniederalkoxymethyl, Oxyniederalkylenoxymethylen, Hydroxy, Niederalkoxy, Niederalkenyloxy, Phenylniederalkoxy, Phenoxy,  $S(O)_m-R$ , wobei  $m$  für 0, 1 oder 2 und  $R$  für Wasserstoff, Niederalkyl, Niederalkenyl oder Niederalkinyl steht, Niederalkanoyl, Sulfamoyl, in dem die Aminogruppe gegebenenfalls durch Niederalkyl, Niederalkenyl, Niederalkinyl, Phenylniederalkyl, Phenylniederalkenyl, Phenylniederalkinyl mono- oder unabhängig voneinander disubstituiert oder durch Niederalkylen- oder Niederalkylenoxyniederalkylen disubstituiert ist, oder  $PO_nH_2$  bedeutet, wobei  $n$  für 2 oder 3 steht;  $X_3-CH_2-$  bedeutet; und  $R_3$  Carboxy, 5-Tetrazolyl,  $SO_3H$ ,  $PO_2H_2$ ,  $PO_3H_2$  oder Halogenniederalkylsulfamoyl bedeutet; wobei (hetero-)aromatische Reste einschliesslich der Ringe A und B unabhängig voneinander jeweils gegebenenfalls substituiert sind durch einen oder mehrere Substituenten ausgewählt aus Halogen, Hydroxy, Niederalkoxy, Niederalkenyloxy, jeweils gegebenenfalls durch Halogen oder Hydroxy substituiertes Niederalkyl, Niederalkenyl, Niederalkinyl, Niederalkoxyniederalkyl, -niederalkenyl, -niederalkinyl, Niederalkenyloxyniederalkyl, -niederalkenyl und -niederalkinyl, in freier Form oder in Salzform.

5. Verfahren gemäss Anspruch 1 zur Herstellung einer Verbindung der Formel I, worin  $X_2$  Alkylen oder Alkyliden bedeutet, die gegebenenfalls durch Hydroxy, einen Cycloalkyl-, Cycloalkenyl-, einen Phenylrest oder einen 5- oder 6-gliedrigen, monocyclischen heteroaromatischen Rest mit bis zu vier gleichen oder verschiedenen Heteroatomen substituiert sind, wobei ein C-Atom von Alkylen bzw. Alkyliden durch  $C_2-C_6$ -Alkylen

überbrückt sein kann und wobei die cyclischen Reste ihrerseits gegebenenfalls substituiert sind durch Carboxy, welches gegebenenfalls verestert ist mit einem Alkohol, der sich von Niederalkyl, Phenylniederalkyl, Niederalkenyl, Niederalkinyl, Niederalkoxyniederalkyl, -niederalkenyl oder -niederalkinyl ableitet, Carbamoyl, in dem die Aminogruppe gegebenenfalls durch Niederalkyl, Niederalkenyl, Niederalkinyl, Phenylniederalkyl, Phenylniederalkenyl, Phenylniederalkinyl mono- oder unabhängig voneinander disubstituiert oder durch Niederalkylen- oder Niederalkylenoxyniederalkylen disubstituiert ist, Formyl, Diniederalkoxymethyl oder durch Oxyniederalkylenoxymethylen, oder  $X_2$  C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-Cycloalkylen bedeutet;  $X_3$  Niederalkylen oder Niederalkylen bedeutet; die Variablen  $X_1$ ,  $R_1$ ,  $R_2$ , und  $R_3$  die unmittelbar vorstehend angegebenen Bedeutungen haben; und die (hetero-)aromatischen Ringe einschliesslich der Ringe A und B wie unmittelbar vorstehend angegeben substituiert sein können, in freier Form oder in Salzform.

6. Verfahren gemäss Anspruch 1 zur Herstellung einer Verbindung der Formel I, worin  $R_1$  Niederalkyl, Niederalkenyl, Halogenniederalkyl, -niederalkenyl, Hydroxyniederalkyl, 3- bis 7-gliedriges Cycloalkyl oder Phenylniederalkyl bedeutet;  $X_1$  für CO, SO<sub>2</sub> oder -O-C(=O)-, wobei das Kohlenstoffatom der Carbonylgruppe an das in der Formel I eingezeichnete Stickstoffatom gebunden ist, steht;  $X_2$  C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>-Alkylen oder C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-Alkylen, die gegebenenfalls substituiert sind durch Hydroxy, Carboxy, Amino, Guanidino, einen 3- bis 7-gliedrigen Cycloalkyl-, 3- bis 7-gliedrigen Cycloalkenyl-, Phenyl-, Pyrrolyl-, Pyrazolyl-, Imidazolyl-, Triazolyl-, Tetrazolyl-, Furyl-, Thienyl- oder Pyridylrest, welche ihrerseits gegebenenfalls zusätzlich durch Carboxy, Niederalkoxycarbonyl, Phenylniederalkoxycarbonyl, Carbamoyl, in dem die Aminogruppe gegebenenfalls durch Niederalkyl oder Phenylniederalkyl mono- oder unabhängig voneinander disubstituiert ist, Formyl, Diniederalkoxymethyl oder Oxyniederalkylenoxymethylen substituiert sein können;  $R_2$  Carboxy, Niederalkoxy-, Phenylniederalkoxy-, Niederalkenyloxy-, Niederalkoxyniederalkoxy-carbonyl, Carbamoyl, in dem die Aminogruppe gegebenenfalls durch Niederalkyl, Phenylniederalkyl mono- oder unabhängig voneinander disubstituiert oder durch Niederalkylen, das gegebenenfalls an zwei benachbarten Kohlenstoffatomen mit einem Benzolring kondensiert ist, oder Niederalkylenoxyniederalkylen disubstituiert ist, Amino, in dem die Aminogruppe gegebenenfalls durch Niederalkyl, Phenylniederalkyl mono- oder unabhängig voneinander disubstituiert oder durch Niederalkylen- oder Niederalkylenoxyniederalkylen disubstituiert ist, Niederalkanoyl-, Phenylniederalkanoyl-, Benzoyl-, Niederalkansulfonyl-, Benzolsulfonyl-amino, Formyl, Diniederalkoxymethyl, Oxyniederalkylenoxymethylen, Hydroxy, Niederalkoxy, Phenylniederalkoxy, Phenoxy, S(O)<sub>m</sub>-R, wobei m für 0, 1 oder 2 und R für Niederalkyl steht, Niederalkanoyl, Sulfamoyl, in dem die Aminogruppe gegebenenfalls durch Niederalkyl, Phenylniederalkyl mono- oder unabhängig voneinander disubstituiert ist, oder PO<sub>n</sub>H<sub>2</sub> bedeutet, wobei n für 2 oder 3 steht;  $X_3$  Methylen ist;  $R_3$  Carboxy, 5-Tetrazolyl, SO<sub>3</sub>H, PO<sub>2</sub>H<sub>2</sub>, PO<sub>3</sub>H<sub>2</sub> oder Halogenniederalkylsulfamoyl bedeutet; und (hetero-)aromatische Reste einschliesslich der Ringe A und B jeweils gegebenenfalls zusätzlich substituiert sind durch einen oder mehrere Substituenten ausgewählt aus Halogen, Hydroxy, Niederalkoxy, jeweils gegebenenfalls durch Halogen oder Hydroxy substituiertes Niederalkyl bzw. Niederalkoxyniederalkyl, in freier Form oder in Salzform.

7. Verfahren gemäss Anspruch 1 zur Herstellung einer Verbindung der Formel I, worin  $R_1$  Niederalkyl, Niederalkenyl, Halogenniederalkyl, -niederalkenyl, Hydroxyniederalkyl, 3- bis 7-gliedriges Cycloalkyl oder Phenylniederalkyl bedeutet;  $X_1$  für CO oder SO<sub>2</sub> steht;  $X_2$  C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>-Alkylen oder C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-Alkylen, die gegebenenfalls substituiert sind durch Hydroxy, einen 3- bis 7-gliedrigen Cycloalkyl-, 3- bis 7-gliedrigen Cycloalkenyl-, Phenyl-, Pyrrolyl-, Pyrazolyl-, Imidazolyl-, Triazolyl-, Tetrazolyl-, Furyl-, Thienyl- oder Pyridylrest, welche ihrerseits gegebenenfalls zusätzlich durch Carboxy, Niederalkoxycarbonyl, Phenylniederalkoxycarbonyl, Carbamoyl, in dem die Aminogruppe gegebenenfalls durch Niederalkyl oder Phenylniederalkyl mono- oder unabhängig voneinander disubstituiert ist, Formyl, Diniederalkoxymethyl oder Oxyniederalkylenoxymethylen substituiert sein können;  $R_2$  Carboxy, Niederalkoxy-, Phenylniederalkoxy-, Niederalkenyloxy-, Niederalkoxyniederalkoxy-carbonyl, Carbamoyl, in dem die Aminogruppe gegebenenfalls durch Niederalkyl, Phenylniederalkyl mono- oder unabhängig voneinander disubstituiert oder durch Niederalkylen- oder Niederalkylenoxyniederalkylen disubstituiert ist, Amino, in dem die Aminogruppe gegebenenfalls durch Niederalkyl, Phenylniederalkyl mono- oder unabhängig voneinander disubstituiert oder durch Niederalkylen- oder Niederalkylenoxyniederalkylen disubstituiert ist, Niederalkanoyl-, Phenylniederalkanoyl-, Benzoyl-, Niederalkansulfonyl-, Benzolsulfonyl-amino, Formyl, Diniederalkoxymethyl, Oxyniederalkylenoxymethylen, Hydroxy, Niederalkoxy, Phenylniederalkoxy, Phenoxy, S(O)<sub>m</sub>-R, wobei m für 0, 1 oder 2 und R für Niederalkyl steht, Niederalkanoyl, Sulfamoyl, in dem die Aminogruppe gegebenenfalls durch Niederalkyl, Phenylniederalkyl mono- oder unabhängig voneinander disubstituiert ist, oder PO<sub>n</sub>H<sub>2</sub> bedeutet, wobei n für 2 oder 3 steht;  $X_3$  Methylen ist;  $R_3$  Carboxy, 5-Tetrazolyl, SO<sub>3</sub>H, PO<sub>2</sub>H<sub>2</sub>, PO<sub>3</sub>H<sub>2</sub> oder Halogenniederalkylsulfamoyl bedeutet; und (hetero-)aromatische Reste einschliesslich der Ringe A



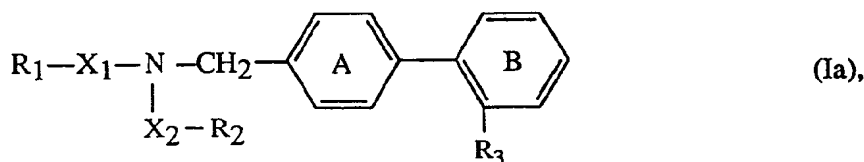
und B jeweils gegebenenfalls zusätzlich substituiert sind durch einen oder mehrere Substituenten ausgewählt aus Halogen, Hydroxy, Niederalkoxy, jeweils gegebenenfalls durch Halogen oder Hydroxy substituiertes Niederalkyl bzw. Niederalkoxy-niederalkyl, in freier Form oder in Salzform.

8. Verfahren gemäss Anspruch 1 zur Herstellung einer Verbindung der Formel I, worin  $X_2$   $C_1$ - $C_{10}$ -Alkylen oder  $C_1$ - $C_7$ -Alkyliden, die gegebenenfalls substituiert sind durch Hydroxy, einen 3- bis 7-gliedrigen Cycloalkyl-, 3- bis 7-gliedrigen Cycloalkenyl-, Phenyl-, Pyrrolyl-, Pyrazolyl-, Imidazolyl-, Triazolyl-, Tetrazolyl-, Furyl-, Thienyl- oder Pyridylrest, welche ihrerseits gegebenenfalls zusätzlich durch Carboxy, Niederalkoxy-carbonyl, Phenyl-niederalkoxy-carbonyl, Carbamoyl, in dem die Aminogruppe gegebenenfalls durch Niederalkyl oder Phenyl-niederalkyl mono- oder unabhängig voneinander disubstituiert ist, Formyl, Diniederalkoxy-methyl oder durch Oxy-niederalkylenoxymethylen substituiert sein können, wobei ein C-Atom von Alkylen bzw. Alkyliden durch  $C_2$ - $C_6$ -Alkylen überbrückt sein kann, oder  $X_2$   $C_3$ - $C_7$ -Cycloalkylen bedeutet;  $X_3$  Niederalkylen oder Niederalkyliden bedeutet; die Variablen  $X_1$ ,  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$  die unmittelbar vorstehend angegebenen Bedeutungen haben; und die (hetero-)aromatischen Ringe einschliesslich der Ringe A und B wie unmittelbar vorstehend angegeben substituiert sein können, in freier Form oder in Salzform.

9. Verfahren gemäss Anspruch 1 zur Herstellung einer Verbindung der Formel I, worin die Variablen  $R_1$ ,  $X_1$ ,  $R_3$  die jeweils vorstehend angegebenen Bedeutungen haben;  $X_2$  gegebenenfalls durch Hydroxy, 3- bis 7-gliedriges Cycloalkyl, Phenyl oder Imidazolyl substituiertes Niederalkylen oder Niederalkyliden bedeutet und  $R_2$  Carboxy, Niederalkoxy-, Phenyl-niederalkoxy-, Niederalkoxy-niederalkoxy-carbonyl, Carbamoyl, welches gegebenenfalls durch Niederalkyl, Phenyl-niederalkyl mono- oder unabhängig voneinander disubstituiert ist, Amino, Niederalkanoyl-, Phenyl-niederalkanoyl-, Niederalkansulfonylamino, Hydroxy, Niederalkoxy, Phenyl-niederalkoxy oder Phenoxy bedeutet;  $X_3$   $-CH_2-$  bedeutet; wobei (hetero-)aromatische Reste einschliesslich der Ringe A und B jeweils gegebenenfalls durch einen oder mehrere Substituenten ausgewählt aus Halogen, Trifluormethyl, Hydroxy, Niederalkoxy, Niederalkyl, Hydroxy-niederalkyl oder Niederalkoxy-niederalkyl substituiert sind, in freier Form oder in Salzform.

10. Verfahren gemäss Anspruch 1 zur Herstellung einer Verbindung der Formel I, worin  $X_2$  gegebenenfalls durch Hydroxy, 3- bis 7-gliedriges Cycloalkyl, 7-gliedriges Cycloalkenyl, Phenyl oder Imidazolyl substituiertes Niederalkylen oder Niederalkyliden bedeutet, wobei ein C-Atom von Niederalkylen bzw. Niederalkyliden durch  $C_2$ - $C_6$ -Alkylen überbrückt sein kann, oder  $X_2$   $C_3$ - $C_7$ -Cycloalkylen bedeutet; die Variablen  $X_1$ ,  $X_3$ ,  $R_1$ ,  $R_2$  und  $R_3$  die unmittelbar vorstehend angegebenen Bedeutungen haben; und die Ringe A und B wie unmittelbar vorstehend angegeben substituiert sein können, in freier Form oder in Salzform.

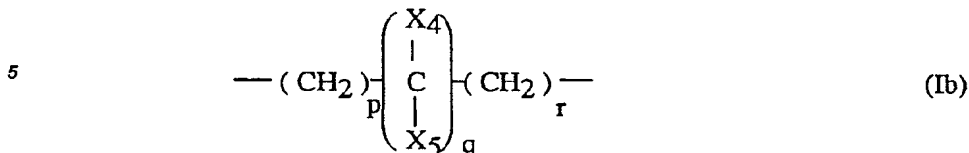
11. Verfahren gemäss Anspruch 1 zur Herstellung einer Verbindung der Formel



worin die Variablen  $R_1$ ,  $X_1$ ,  $X_2$ ,  $R_2$  und  $R_3$  die jeweils vorstehend angegebenen Bedeutungen haben und die Ringe A und B wie unmittelbar vorstehend angegeben substituiert sein können, in freier Form oder in Salzform.

12. Verfahren gemäss Anspruch 1 zur Herstellung einer Verbindung der Formel Ia, worin  $X_2$  gegebenenfalls durch Hydroxy oder 3- bis 7-gliedriges Cycloalkyl substituiertes Niederalkylen oder Niederalkyliden bedeutet, wobei ein C-Atom von Niederalkylen bzw. Niederalkyliden durch  $C_2$ - $C_6$ -Alkylen, insbesondere  $C_4$ - $C_5$ -Alkylen, überbrückt sein kann, oder worin  $X_2$   $C_3$ - $C_7$ -Cycloalkylen bedeutet; die Variablen  $R_1$ ,  $X_1$ ,  $R_2$  und  $R_3$  die jeweils vorstehend angegebenen Bedeutungen haben; und die Ringe A und B wie unmittelbar vorstehend angegeben substituiert sein können, in freier Form oder in Salzform.

13. Verfahren gemäss Anspruch 1 zur Herstellung einer Verbindung der Formel Ia, worin  $X_2$  für die Gruppe der Formel



10 steht, in der p für 0 oder 1, q für 1 und r für 0 oder 1 stehen oder in der p für 1 bis 8 und q sowie r jeweils für 0 stehen; X<sub>4</sub> gegebenenfalls durch Hydroxy, 3- bis 7-gliedriges Cycloalkyl, Phenyl oder Imidazolyl substituiertes Niederalkyl oder Phenyl bedeutet; und X<sub>5</sub> Wasserstoff oder Niederalkyl bedeutet; R<sub>2</sub> Carboxy, Niederalkoxy-carbonyl, Phenylniederalkoxy-carbonyl, Niederalkoxy-niederalkoxy-carbonyl, Hydroxy, Niederalkoxy, Phenylniederalkoxy, Phenoxy, Amino, Niederalkanoylamino, Phenylniederalkanoylamino oder  
15 Niederalkansulfonylamino bedeutet; und die Variablen R<sub>1</sub>, X<sub>1</sub> und R<sub>3</sub> die jeweils vorstehend angegebenen Bedeutungen haben; wobei (hetero-)aromatische Reste einschliesslich der Ringe A und B jeweils gegebenenfalls durch Halogen, Trifluormethyl, Hydroxy, Niederalkoxy, Niederalkyl oder Hydroxyniederalkyl substituiert sind, in freier Form oder in Salzform.

20 14. Verfahren gemäss Anspruch 1 zur Herstellung einer Verbindung der Formel Ia, worin X<sub>2</sub> für die Gruppe der Formel Ib steht, in der p für 0 oder 1, q für 1 und r für 0 oder 1 stehen oder in der p für 1 bis 8 und q sowie r jeweils für 0 stehen; X<sub>4</sub> gegebenenfalls durch Hydroxy, 3- bis 7-gliedriges Cycloalkyl, Phenyl oder Imidazolyl substituiertes Niederalkyl oder Phenyl bedeutet; und X<sub>5</sub> Wasserstoff oder Niederalkyl bedeutet; oder X<sub>4</sub> und X<sub>5</sub> gemeinsam für C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylen, insbesondere C<sub>4</sub>-C<sub>5</sub>-Alkylen, stehen; oder X<sub>2</sub> C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-Cycloalkylen, insbesondere C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub>-Cycloalkylen, bedeutet; R<sub>2</sub> Carboxy, Niederalkoxy-carbonyl, Phenylniederalkoxy-carbonyl, Niederalkoxy-niederalkoxy-carbonyl, Hydroxy, Niederalkoxy, Phenylniederalkoxy, Phenoxy, Amino, Niederalkanoylamino, Phenylniederalkanoylamino oder Niederalkansulfonylamino bedeutet; und die Variablen R<sub>1</sub>, X<sub>1</sub> und R<sub>3</sub> die jeweils vorstehend angegebenen Bedeutungen haben; wobei (hetero-)aromatische Reste einschliesslich der Ringe A und B jeweils gegebenenfalls durch Halogen, Trifluormethyl, Hydroxy, Niederalkoxy, Niederalkyl oder Hydroxyniederalkyl substituiert sind, in freier Form oder in Salzform.

15. Verfahren gemäss Anspruch 1 zur Herstellung einer Verbindung der Formel Ia, worin R<sub>1</sub> Niederalkyl, insbesondere C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>-Alkyl, oder Niederalkenyl, insbesondere C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>-Alkenyl, bedeutet; X<sub>1</sub> für CO oder ferner SO<sub>2</sub> steht; X<sub>2</sub> für die Gruppe der Formel Ib steht, in der p und r für 0 oder 1 und q für 1 stehen; X<sub>4</sub> gegebenenfalls durch Hydroxy, 3- bis 7-gliedriges Cycloalkyl, wie Cyclohexyl, durch gegebenenfalls durch Halogen oder Hydroxy substituiertes Phenyl oder Imidazolyl, wie 4-Imidazolyl, substituiertes Niederalkyl, insbesondere C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, oder Phenyl bedeutet; und X<sub>5</sub> Wasserstoff oder Niederalkyl, wie C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, bedeutet; oder X<sub>4</sub> und X<sub>5</sub> gemeinsam C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylen, wie C<sub>4</sub>-C<sub>5</sub>-Alkylen, bedeuten; oder X<sub>2</sub> C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-Cycloalkylen, wie C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub>-Cycloalkylen, bedeutet; R<sub>2</sub> Carboxy, Niederalkoxy-carbonyl, wie C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>-Alkoxy-carbonyl, Phenylniederalkoxy-carbonyl, wie Phenyl-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkoxy-carbonyl, Niederalkoxy-niederalkoxy-carbonyl, wie C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy-C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>-alkoxy-carbonyl, Hydroxy oder Niederalkoxy, wie C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy, bedeutet; und R<sub>3</sub> Carboxy oder 5-Tetrazolyl bedeutet; wobei (hetero-)aromatische Reste einschliesslich der Ringe A und B jeweils gegebenenfalls durch Halogen, Trifluormethyl, Hydroxy, Niederalkoxy, Niederalkyl oder Hydroxyniederalkyl substituiert sind, in freier Form oder in Salzform.

16. Verfahren gemäss Anspruch 1 zur Herstellung einer Verbindung der Formel Ia, worin R<sub>1</sub> Niederalkyl, insbesondere C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>-Alkyl, oder Niederalkenyl, insbesondere C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>-Alkenyl, bedeutet; X<sub>1</sub> für CO oder ferner SO<sub>2</sub> steht; X<sub>2</sub> für die Gruppe der Formel Ib steht, in der p und r für 0 oder 1 und q für 1 stehen; X<sub>4</sub> gegebenenfalls durch Hydroxy, 3- bis 7-gliedriges Cycloalkyl, durch gegebenenfalls durch Halogen oder Hydroxy substituiertes Phenyl oder Imidazolyl, wie 4-Imidazolyl, substituiertes Niederalkyl, insbesondere C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, oder Phenyl bedeutet; und X<sub>5</sub> Wasserstoff oder Niederalkyl, wie C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, bedeutet; R<sub>2</sub> Carboxy, Niederalkoxy-carbonyl, wie C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>-Alkoxy-carbonyl, Phenylniederalkoxy-carbonyl, wie Phenyl-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkoxy-carbonyl, Niederalkoxy-niederalkoxy-carbonyl, wie C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy-C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>-alkoxy-carbonyl, Hydroxy oder Niederalkoxy, wie C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy, bedeutet; und R<sub>3</sub> Carboxy oder 5-Tetrazolyl bedeutet; wobei (hetero-)aromatische Reste einschliesslich der Ringe A und B jeweils gegebenenfalls durch Halogen, Trifluormethyl, Hydroxy, Niederalkoxy, Niederalkyl oder Hydroxyniederalkyl substituiert sind, in freier Form oder in Salzform.

17. Verfahren gemäss Anspruch 1 zur Herstellung einer Verbindung der Formel Ia, worin R<sub>1</sub> Niederalkyl, ins-

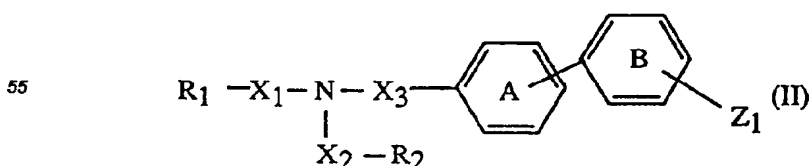
- besondere C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>-Alkyl, oder ferner Niederalkenyl, insbesondere C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>-Alkenyl, bedeutet; X<sub>1</sub> für CO oder ferner SO<sub>2</sub> steht; X<sub>2</sub> für die Gruppe der Formel Ib steht, in der p für eine ganze Zahl von 1 bis 8 und q sowie r für 0 stehen; R<sub>2</sub> Hydroxy, Niederalkoxy, wie C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy, Phenylniederalkoxy, wie Phenyl-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkoxy, Phenoxy, Niederalkanoylamino, wie C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkanoylamino, Phenylniederalkanoylamino, wie Phenyl-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkanoylamino, Niederkansulfonylamino, wie C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkansulfonylamino, bedeutet; und R<sub>3</sub> Carboxy oder in erster Linie 5-Tetrazolyl bedeutet; wobei (hetero-)aromatische Reste einschliesslich der Ringe A und B jeweils gegebenenfalls durch Halogen, Trifluormethyl, Hydroxy, Niederalkoxy, Niederalkyl oder Hydroxyniederalkyl substituiert sind, in freier Form oder in Salzform.
18. Verfahren gemäss Anspruch 1 zur Herstellung einer Verbindung der Formel Ia, worin R<sub>1</sub> C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>-Alkyl oder in zweiter Linie C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>-Alkenyl, bedeutet; X<sub>1</sub> für CO, ferner SO<sub>2</sub> steht; X<sub>2</sub> für die Gruppe der Formel Ib steht, in der p und r unabhängig voneinander für 0 oder 1 und q für 1 stehen; X<sub>4</sub> C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, Hydroxy-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkyl, C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-Cycloalkyl-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkyl, Phenyl-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkyl oder Imidazolyl-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkyl bedeutet; und X<sub>5</sub> Wasserstoff oder C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl bedeutet; oder X<sub>4</sub> und X<sub>5</sub> gemeinsam für Tetramethylen, ferner Pentamethylen stehen; R<sub>2</sub> Carboxy oder C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>-Alkoxy-carbonyl, ferner Phenyl-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkoxy-carbonyl bedeutet; und R<sub>3</sub> Carboxy oder insbesondere 5-Tetrazolyl bedeutet, in freier Form oder in Salzform.
19. Verfahren gemäss Anspruch 1 zur Herstellung einer Verbindung der Formel Ia, worin R<sub>1</sub> C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>-Alkyl oder in zweiter Linie C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>-Alkenyl bedeutet; X<sub>1</sub> für CO, ferner SO<sub>2</sub> steht; X<sub>2</sub> für die Gruppe der Formel Ib steht, in der p und r jeweils für 0 oder 1 und q für 1 stehen; X<sub>4</sub> C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, Hydroxy-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkyl, C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-Cycloalkyl-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkyl, Phenyl-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkyl oder Imidazolyl-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkyl bedeutet; und X<sub>5</sub> Wasserstoff bedeutet; R<sub>2</sub> Carboxy oder C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>-Alkoxy-carbonyl, ferner Phenyl-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkoxy-carbonyl bedeutet; und R<sub>3</sub> Carboxy oder 5-Tetrazolyl bedeutet, in freier Form oder in Salzform.
20. Verfahren gemäss Anspruch 1 zur Herstellung einer Verbindung der Formel Ia, worin R<sub>1</sub> C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>-Alkyl bedeutet; X<sub>1</sub> für CO steht; X<sub>2</sub> für die Gruppe der Formel Ib steht, in der q und r für 0 und p für 1 bis 3, insbesondere für 2, stehen oder in der p und q für 1 und r für 0 stehen; X<sub>4</sub> C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl bedeutet; X<sub>5</sub> Wasserstoff oder C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl bedeutet; R<sub>2</sub> Carboxy oder C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>-Alkoxy-carbonyl bedeutet; und R<sub>3</sub> Carboxy oder 5-Tetrazolyl bedeutet, in freier Form oder in Salzform.
21. Verfahren gemäss Anspruch 1 zur Herstellung einer Verbindung der Formel Ia, worin R<sub>1</sub> C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>-Alkyl bedeutet; X<sub>1</sub> für CO steht; X<sub>2</sub> für die Gruppe der Formel Ib steht, in der p für 0 oder 1, r für 0 und q für 1 stehen; X<sub>4</sub> C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl bedeutet; und X<sub>5</sub> Wasserstoff oder C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl bedeutet; oder X<sub>4</sub> und X<sub>5</sub> gemeinsam für Tetramethylen oder Pentamethylen stehen; R<sub>2</sub> Carboxy, oder C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>-Alkoxy-carbonyl bedeutet; und R<sub>3</sub> 5-Tetrazolyl bedeutet, in freier Form oder in Salzform.
22. Verfahren gemäss Anspruch 1 zur Herstellung einer Verbindung der Formel Ia, worin R<sub>1</sub> C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>-Alkyl bedeutet; X<sub>1</sub> für CO steht; X<sub>2</sub> für die Gruppe der Formel Ib steht, in der p für 0 oder 1, r für 0 und q für 1 stehen; X<sub>4</sub> und X<sub>5</sub> gemeinsam für Tetramethylen, ferner Pentamethylen stehen; R<sub>2</sub> Carboxy oder C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>-Alkoxy-carbonyl bedeutet; und R<sub>3</sub> 5-Tetrazolyl bedeutet, in freier Form oder in Salzform.
23. Verfahren gemäss Anspruch 1 zur Herstellung einer Verbindung der Formel Ia, worin R<sub>1</sub> C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>-Alkyl bedeutet; X<sub>1</sub> für CO steht; X<sub>2</sub> für die Gruppe der Formel Ib steht, in der p und r für 0 oder 1 und q für 1 stehen; X<sub>4</sub> C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl bedeutet; und X<sub>5</sub> Wasserstoff bedeutet; R<sub>2</sub> Carboxy oder C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>-Alkoxy-carbonyl bedeutet; und R<sub>3</sub> 5-Tetrazolyl bedeutet, in freier Form oder in Salzform.
24. Verfahren gemäss Anspruch 1 zur Herstellung von (S)-N-(1-Carboxy-2-methyl-prop-1-yl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin, in freier Form oder in Salzform.
25. Verfahren gemäss Anspruch 1 zur Herstellung von N-(2-Carboxy-2,2-tetramethylenethyl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin, in freier Form oder in Salzform.
26. Verfahren gemäss Anspruch 1 zur Herstellung von N-(2-Carboxy-2-ethyl-but-1-yl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin, in freier Form oder in Salzform.
27. Verfahren gemäss Anspruch 1 zur Herstellung von (S)-N-(1-Carboxy-2-methyl-prop-1-yl)-N-ethoxycarbonyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin, in freier Form oder in Salzform.

28. Verfahren gemäss Anspruch 1 zur Herstellung von N-(1-carboxycyclohexyl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin, in freier Form oder in Salzform.
29. Verfahren gemäss Anspruch 1 zur Herstellung von (S)-N-(1-Carboxyethyl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin,  
N-(2-Hydroxyethyl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin,  
N-(2-Ethoxycarbonyl-2,2-tetramethylen-ethyl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin,  
N-(2-Ethoxycarbonyl-2-ethyl-but-1-yl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin,  
N-(2-Ethoxycarbonyl-2-methyl-prop-1-yl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin,  
(S)-N-(1-Hydroxymethyl-2-methyl-prop-1-yl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin,  
N-(2-Ethoxycarbonyl-2,2-pentamethylen-ethyl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin,  
(S)-N-(1-Carboxy-2-methyl-prop-1-yl)-N-propyloxycarbonyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin,  
N-(2-carboxy-2-methyl-propyl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin,  
N-(2-carboxy-2,2-pentamethylen-ethyl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin,  
(S)-N-(1-aminocarbonyl-2-methyl-prop-1-yl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin oder  
(S)-N-(1-carboxy-2-methyl-prop-1-yl)-N-(5-oxopent-1-en-5-yl)-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin, jeweils in freier Form oder in Salzform.
30. Verfahren gemäss Anspruch 1 zur Herstellung von N-Carboxymethyl-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin,  
(S)-N-(1-Methoxycarbonyl-ethyl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin,  
N-[1-Carboxy-2-(4-fluorphenyl)-ethyl]-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin,  
N-[2-(4-Fluorphenyl)-1-methoxycarbonyl-ethyl]-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin,  
N-[2-(4-Fluorphenyl)-1-hydroxymethyl-ethyl]-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin,  
N-(2'-Carboxybiphenyl-4-ylmethyl)-N-[1-carboxy-2-(4-fluorphenyl)-ethyl]-N-pentanoyl-amin,  
N-(2'-Carboxybiphenyl-4-ylmethyl)-N-[2-(4-fluorphenyl)-1-methoxycarbonyl-ethyl]-N-pentanoyl-amin,  
(S)-N-(2'-Carboxybiphenyl-4-ylmethyl)-N-(1-hydroxymethyl-2-phenyl-ethyl)-N-pentanoyl-amin,  
(S)-N-(2'-Carboxybiphenyl-4-ylmethyl)-N-(1-hydroxymethyl-2-imidazol-4-yl-ethyl)-N-pentanoyl-amin,  
(R)-N-(1-Carboxyethyl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin,  
(1S),(2S)-N-(1-Carboxy-2-methyl-but-1-yl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin,  
(1S),(2S)-N-(1-Methoxycarbonyl-2-methyl-but-1-yl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin,  
(S)-N-(1-Carboxybut-1-yl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin,  
(S)-N-(1-Methoxycarbonylbut-1-yl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin,  
(S)-N-(1-Carboxyethyl)-N-hexanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin,  
(S)-N-Butanoyl-N-(1-carboxyethyl)-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin,  
(S)-N-(1-Carboxyprop-1-yl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin,  
(S)-N-(1-Carboxy-2-cyclohexyl-ethyl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin,  
(S)-N-(2-Cyclohexyl-1-methoxycarbonyl-ethyl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin,  
(R)-N-(1-Carboxy-2-methyl-prop-1-yl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin,  
N-(2-Methoxyethyl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin,  
N-(2-Benzoyloxyethyl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin,  
N-(3-Methoxyprop-1-yl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin,  
N-(3-Benzoyloxyprop-1-yl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin,  
N-(3-Hydroxyprop-1-yl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin,  
N-(1-Methoxycarbonyl-1-methyl-ethyl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin,  
N-(2-Carboxyethyl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin,  
N-(2-Carboxyprop-1-yl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin,  
N-(1-Carboxy-1-methyl-ethyl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin,

- N-(5-Hydroxypent-1-yl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin,  
 N-(1-Carboxyprop-2-yl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin,  
 5 N-(2-Ethoxycarbonyl-3-methyl-but-1-yl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin,  
 N-(2-Carboxy-3-methyl-but-1-yl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin,  
 N-(3-Phenoxyprop-1-yl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin,  
 N-[2-(4-Hydroxyphenyl)ethyl]-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin,  
 N-[3-(4-Hydroxyphenyl)prop-1-yl]-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin,  
 10 N-(8-Hydroxyoct-1-yl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin,  
 N-(2-Methansulfonylaminoethyl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin,  
 N-(3-Acetylaminoprop-1-yl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin,  
 N-(2-Methoxy-2-oxo-1-phenyl-ethyl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin,  
 N-(4-Hydroxybut-2-yl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin,  
 15 N-(2-Hydroxy-1-phenyl-ethyl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin,  
 N-[3-(4-Hydroxybenzylcarbonylamino)prop-1-yl]-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmeth  
 yl]-amin,  
 N-(3-Ethoxycarbonylcyclohexyl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin,  
 N-(3-Carboxycyclohexyl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]amin,  
 20 cis-N-(4-Carboxycyclohexyl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin,  
 cis-N-(2-Ethoxycarbonylcyclohexyl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin,  
 cis-N-(2-Carboxycyclohexyl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin,  
 N-[2-[2-(4-Hydroxyphenyl)ethylaminocarbonyl]-2,2-tetramethylen-ethyl]-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-  
 5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin,  
 25 (S)-N-[1-[2-(4-Hydroxyphenyl)ethylaminocarbonyl]-2-methyl-prop-1-yl]-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5  
 -yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin,  
 (S)-N-(1-Carboxy-2,2-dimethyl-prop-1-yl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin,  
 (S)-N-(1-Methoxycarbonyl-2-methyl-prop-1-yl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-  
 amin,  
 30 N-(4-Phenoxybut-1-yl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin,  
 N-(2-Hydroxy-1-phenyl-2-oxo-ethyl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin,  
 (S)-N-(1-Benzylloxycarbonyl-2-methyl-prop-1-yl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl  
 ]-amin,  
 N-Butanoyl-N-(1-carboxy-1-methyl-ethyl)-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin,  
 35 N-(4-Hydroxybut-1-yl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin,  
 (S)-N-(1-Benzylloxycarbonyl-2-methyl-prop-1-yl)-N-[3-bromo-2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-N  
 -pentanoyl-amin,  
 (S)-N-[3-Brom-2'-(1H-tetrazol-5-yl)-biphenyl-4-ylmethyl]-N-(1-carboxy-2-methyl-prop-1-yl)-N-pentanoyl-  
 amin,  
 40 N-(2-Acetylaminooethyl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin,  
 N-[2-(n-Butoxycarbonyl)-2,2-tetramethylen-ethyl]-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethy  
 l]-amin,  
 N-(2-Benzylaminocarbonyl-2,2-tetramethylen-ethyl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylme  
 thyl]-amin,  
 45 (S)-N-Butylloxycarbonyl-N-(1-Carboxy-2-methyl-prop-1-yl)-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-  
 amin,  
 (S)-N-(1-Carboxy-2-methyl-prop-1-yl)-N-methoxycarbonyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-  
 amin,  
 N-(2-Diethylaminocarbonyl-2,2-tetramethylen-ethyl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylme  
 thyl]-amin,  
 50 N-(2-Methyl-2-morpholin-4-ylcarbonyl-propyl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-  
 amin,  
 N-(1-Carboxycyclopentyl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin,  
 N-(1-Carboxy-1-ethyl-prop-1-yl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin,  
 55 (S)-N-(5-Amino-1-carboxy-pent-1-yl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin,  
 N-Butansulfonyl-N-(2-ethoxycarbonyl-2,2-pentamethylen-ethyl)-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmet  
 hyl]-amin,  
 N-Butansulfonyl-N-(2-carboxy-2,2-pentamethylen-ethyl)-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-am  
 in,  
 N-Butansulfonyl-N-(2-ethoxycarbonyl-2-methyl-prop-1-yl)-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-a

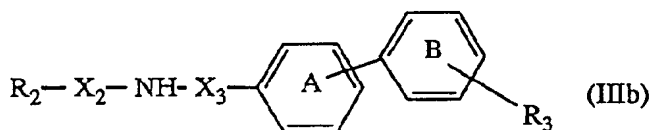
min,  
 N-Butansulfonyl-N-(2-carboxy-2-methyl-prop-1-yl)-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin,  
 5 (S)-N-Butansulfonyl-N-(1-tert.-butoxycarbonyl-ethyl)-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin,  
 (S)-N-Butansulfonyl-N-(1-carboxyethyl)-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin,  
 (S)-N-Butansulfonyl-N-(1-carboxy-2-methyl-prop-1-yl)-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin,  
 (S)-N-(2-Methyl-1-methylaminocarbonyl-prop-1-yl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmet  
 hyl]-amin,  
 10 (S)-N-(1-Dimethylaminocarbonyl-2-methyl-prop-1-yl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylm  
 ethyl]-amin,  
 (S)-N-(2-Methyl-1-morpholin-4-ylcarbonyl-prop-1-yl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylm  
 ethyl]-amin,  
 (S)-N-(2'-Carboxybiphenyl-4-ylmethyl)-N-(1-carboxy-2-methyl-prop-1-yl)-N-pentanoyl-amin,  
 15 (S)-N-(1,2-Dicarboxyethyl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin,  
 (S)-N-(1-Carboxy-3-phenyl-prop-1-yl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin,  
 (S)-N-(2-Cyclohexyl-1-hydroxymethyl-ethyl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-am  
 in,  
 (R)-N-(1-Methoxycarbonyl-2-methyl-prop-1-yl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-  
 20 amin,  
 (S)-N-(2-Hydroxy-1-methoxycarbonyl-ethyl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-am  
 in,  
 N-Pentanoyl-N-(1H-tetrazol-5-ylmethyl)-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin,  
 N-Pentanoyl-N-pyrid-3-ylmethyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin,  
 25 (S)-N-(1-Carboxy-4-guanidino-but-1-yl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin,  
 N-(2-Hydroxy-1-methoxycarbonyl-prop-1-yl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-am  
 in,  
 N-(1-Benzoyloxycarbonyl-1-methyl-ethyl)-N-butanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin,  
 (S)-N-(1-Carboxy-3-methyl-but-1-yl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin,  
 30 N-(1-Carboxy-2-hydroxy-ethyl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin,  
 (S)-N-(1-Carboxy-2-hydroxy-ethyl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin,  
 (S)-N-[2-Methyl-1-(2-phenylethylaminocarbonyl)-prop-1-yl]-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl  
 -4-ylmethyl]-amin,  
 (S)-N-(2-Benzoyloxy-1-hydroxymethyl-ethyl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-am  
 in,  
 35 (S)-N-(1-Carboxy-2-methyl-prop-1-yl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-3-ylmethyl]-amin,  
 (S)-N-(1-Carboxy-2-methyl-prop-1-yl)-N-pentanoyl-N-[3'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin,  
 (S)-N-[2-Methyl-1-(1,2,3,4-tetrahydrochinol-1-ylcarbonyl)-prop-1-yl]-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)  
 biphenyl-4-ylmethyl]-amin,  
 40 (S)-N-(2-Methyl-1-piperidin-1-ylcarbonyl-prop-1-yl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmet  
 hyl]-amin,  
 (S)-N-[2-Methyl-1-(1,2,3,4-tetrahydroisochinol-2-ylcarbonyl)-prop-1-yl]-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5  
 -yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin,  
 N-(2-Hydroxymethyl-2-methyl-prop-1-yl)-N-pentanoyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin,  
 45 N-Ethoxycarbonyl-N-(2-ethoxycarbonyl-2-methyl-prop-1-yl)-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-  
 amin oder  
 N-(2-Carboxy-2-methyl-prop-1-yl)-N-ethoxycarbonyl-N-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-amin,  
 jeweils in freier Form oder in Salzform.

- 50 **31.** Verfahren zur Herstellung eines pharmazeutischen Präparats, dadurch gekennzeichnet, dass man  
 a) in einer Verbindung der Formel

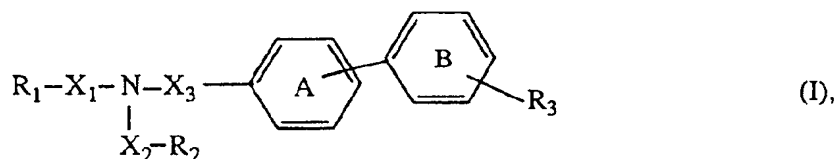


oder einem Salz davon, worin  $Z_1$  einen in  $R_3$  überführbaren Rest bedeutet,  $Z_1$  in  $R_3$  überführt oder

b) eine Verbindung der Formel  $R_1-X_{10}H$  (IIIa), ein reaktionsfähiges Derivat davon oder ein Salz davon mit einer Verbindung der Formel



oder einem Salz davon umgesetzt und jeweils, wenn erwünscht, eine verfahrensgemäss oder auf andere Weise erhältliche Verbindung I in freier Form oder in pharmazeutisch verwendbarer Salzform in eine andere Verbindung I überführt, ein verfahrensgemäss erhältliches Gemisch von Isomeren auftrennt und das gewünschte Isomere isoliert und/oder eine verfahrensgemäss erhältliche freie Verbindung I in ein pharmazeutisch verwendbares Salz oder ein verfahrensgemäss erhältliches pharmazeutisch verwendbares Salz einer Verbindung I in die freie Verbindung I oder in ein anderes pharmazeutisch verwendbares Salz überführt und eine auf diese Weise erhaltene Verbindung der Formel



worin  $R_1$  einen gegebenenfalls durch Halogen oder Hydroxy substituierten aliphatischen Kohlenwasserstoffrest oder einen cycloaliphatischen oder araliphatischen Kohlenwasserstoffrest bedeutet;  $X_1$  für CO,  $SO_2$  oder  $-O-C(=O)-$ , wobei das Kohlenstoffatom der Carbonylgruppe an das in der Formel I eingezeichnete Stickstoffatom gebunden ist, steht;  $X_2$  einen gegebenenfalls durch Hydroxy, Carboxy, Amino, Guanidino, einen cycloaliphatischen oder aromatischen Rest substituierten zweiwertigen aliphatischen Kohlenwasserstoffrest oder einen zweiwertigen cycloaliphatischen Kohlenwasserstoffrest bedeutet, wobei ein Kohlenstoffatom des aliphatischen Kohlenwasserstoffrestes zusätzlich durch einen zweiwertigen aliphatischen Kohlenwasserstoffrest überbrückt sein kann;  $R_2$  gegebenenfalls verestertes oder amidiertes Carboxy, gegebenenfalls substituiertes Amino, gegebenenfalls acetalisiertes Formyl, 1H-Tetrazol-5-yl, Pyridyl, gegebenenfalls verethertes Hydroxy,  $S(O)_m-R$ , wobei m für 0, 1 oder 2 steht und R Wasserstoff oder einen aliphatischen Kohlenwasserstoffrest bedeutet, Alkanoyl, gegebenenfalls N-substituiertes Sulfamoyl oder  $PO_nH_2$  bedeutet, wobei n für 2 oder 3 steht;  $X_3$  einen zweiwertigen aliphatischen Kohlenwasserstoff bedeutet;  $R_3$  Carboxy, 5-Tetrazolyl,  $SO_3H$ ,  $PO_2H_2$ ,  $PO_3H_2$  oder Halogenalkylsulfamoyl ist; und die Ringe A und B unabhängig voneinander gegebenenfalls substituiert sind; in freier Form oder in pharmazeutisch verwendbarer Salzform, gegebenenfalls unter Beimischung von üblichen pharmazeutischen Hilfsstoffen, zu einem pharmazeutischen Präparat verarbeitet.

32. Verfahren zur Herstellung eines pharmazeutischen Präparats, dadurch gekennzeichnet, dass man eine Verbindung, erhältlich gemäss einem der Ansprüche 1 bis 30, in freier Form oder in Form eines pharmazeutisch verwendbaren Salzes, gegebenenfalls unter Beimischung von üblichen pharmazeutischen Hilfsstoffen, zu einem pharmazeutischen Präparat verarbeitet.

33. Verfahren gemäss Anspruch 31 oder 32 zur Herstellung eines antihypertensiv wirksamen pharmazeutischen Präparats, dadurch gekennzeichnet, dass man einen antihypertensiv wirksamen Wirkstoff wählt.

34. Verwendung einer Verbindung, erhältlich gemäss einem der Ansprüche 1 bis 30, in freier Form oder in Form eines pharmazeutisch verwendbaren Salzes, zur Herstellung eines pharmazeutischen Präparats.

35. Verwendung einer Verbindung, erhältlich gemäss einem der Ansprüche 1 bis 30, in freier Form oder in Form eines pharmazeutisch verwendbaren Salzes, zur Herstellung eines pharmazeutischen Präparats auf nicht-chemischem Wege.

36. Verwendung einer Verbindung gemäss Anspruch 34 oder 35 zur Herstellung eines Antihypertensivums.



Europäisches  
Patentamt

# EUROPÄISCHER RECHERCHENBERICHT

Nummer der Anmeldung

EINSCHLÄGIGE DOKUMENTE			EP 91810098.3
Kategorie	Kennzeichnung des Dokuments mit Angabe, soweit erforderlich, der maßgeblichen Teile	Betrifft Anspruch	KLASSIFIKATION DER ANMELDUNG (Int. Cl.)
A	<u>EP - A2 - 0 253 310</u> (E.I. DU PONT DE NEMOURS) * Zusammenfassung; Beispiele 85-182; Ansprüche; Seiten 277-288 *	1, 11, 31-40	C 07 D 257/04 C 07 C 233/47 C 07 C 231/00 C 07 D 233/64 A 61 K 31/41 A 61 K 31/195
A	<u>EP - A2 - 0 148 752</u> (G.D. SEARLE) * Zusammenfassung; Beispiele 17, 18 *	1, 31	
			RECHERCHIERTE SACHGEBIETE (Int. Cl.)
			C 07 D 257/00 C 07 C 233/00 C 07 C 231/00 C 07 D 233/00
Der vorliegende Recherchenbericht wurde für alle Patentansprüche erstellt.			
Recherchenort WIEN		Abschlußdatum der Recherche 03-06-1991	Prüfer KÖRBER
KATEGORIE DER GENANNTEN DOKUMENTEN X : von besonderer Bedeutung allein betrachtet Y : von besonderer Bedeutung in Verbindung mit einer anderen Veröffentlichung derselben Kategorie A : technologischer Hintergrund O : mündliche Offenbarung P : Zwischenliteratur T : der Erfindung zugrunde liegende Theorien oder Grundsätze E : älteres Patentdokument, das jedoch erst am oder nach dem Anmeldedatum veröffentlicht worden ist D : in der Anmeldung angeführtes Dokument L : aus andern Gründen angeführtes Dokument & : Mitglied der gleichen Patentfamilie, übereinstimmendes Dokument			

EPA Form 1503 03/82